

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

3. lékařská fakulta

Dizertační práce

**Somatomotorická a somatosenzorická modulace bolesti
v obraze fMR a EEG**

MUDr. Jiří Vrána

Školitel: prof. PhDr. Andrej Stančák, CSc.
Rok obhajoby: 2006

Abstrakt

Zpracování bolesti je na různých úrovních CNS modulováno současně probíhajícími ději. Ze studia nebolestivých somatosenzorických evokovaných potenciálů známe jev hradlování somatosenzorických podnětů pohybem. Klasicky uváděný mechanismus hradlování v zadním rohu míšním založený na teorii Melzacka a Walla [Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. Science 1965;150(699):971-979.] je podle dalších důkazů doplněn ještě nedostatečně prozkoumanými supraspinálními mechanismy. Podobným nedostatkem porozumění na korové úrovni trpí i metody modulace bolesti interkurentní elektrickou nervovou stimulací.

Předkládaná práce se zaměřuje na korové mechanismy modulace bolesti ve speciálních případech (a) izometrické kontrakce svalů pravé nebo levé ruky při elektrické intraepidermální bolestivé stimulaci pravého ukazováku a (b) při pozorování akutních účinků souběžné nebolestivé vysokofrekvenční mediánové stimulace (PNS) na tonickou tepelnou bolestivou stimulaci thenaru.

První a druhá studie byla provedena pomocí EEG s vysokým rozlišením (111 kanálů, vzorkování 1024 Hz) a funkční magnetické rezonance (BOLD EPI, TR = 6 s, velikost voxelu 3×3×3 mm³). Ve třetí studii byla použita fMR (TR = 4,5 s, velikost voxelu 3×3×3 mm³).

Výsledky analýzy zdrojů evokovaných potenciálů v první EEG studii ukázaly při stejnostranné svalové kontrakci diferencovaný pokles EP v kontralaterální SI, ipsilaterální SII a zadní cingulární kůře a nárůst v kontralaterální SII a předním cingulárním zdroji spojené s poklesem pocíťované bolestivosti. Při nestejnostranné kontrakci došlo k poklesu v SI, bilaterální SII a zadní cingulární kůře. Druhá fMR studie ukázala pozitivní modulaci při souběžné stejnostranné svalové kontrakci v kontralaterální SI, bilaterální SII, SMA, BA 31 a ipsilaterálním cerebelu; negativní interakce jsme našli v ipsilaterálním temporálním pólu, orbitofrontální kůře, přední cingulární kůře a kmeni. Levostranná kontrakce vyvolala pozitivní interakce v pravé SII, putamen, levé inzule a zrakové kůře.

Ve třetí studii jsme pozorovali pozitivní interakci bolestivé tepelné a nebolestivé mediánové PNS v bilaterální operkuloinzulární kůře, ve kmeni, laterální orbitofrontální a cingulární kůře, SI, a dalších oblastech. Negativně byly modulovány mediální orbitofrontální kůra, laterální prefrontální kůra a okcipitální kůra. Subjektivní míry bolesti nebyly akutní PNS ovlivněny.

Výsledky ukazují ovlivnění jednotlivých struktur patřících do systémů zpracovávajících různé aspekty bolestivé stimulace, především senzorké a afektivní během souběžné motorické aktivity nebo periferní nervové stimulace. Obecným mechanismem modulace bolesti v obou typech interakce je ovlivnění emočních oblastí prefrontální kůry a kmenových antinocicepčních mechanismů.

Abstract

Pain processing is modulated at different levels of the central nervous system by concurrent sensory and motor processes. From previous studies with innocuous somatosensory evoked potentials we know of the phenomenon of gating by movement. The classical explanation [Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965;150(699):971-979.] of the mechanism of gating in the posterior horn of spinal cord is complemented by other, lesser understood data, suggesting supraspinal mechanisms. A similar lack of understanding of the cortical mechanisms is seen in pain modulating methods using concurrent electrical nerve stimulation.

This work is intended to further our understanding of the cortical mechanisms of pain modulation in the specific cases of (a) isometric muscle contraction of the right or left hand during painful electrical intraepidermal stimulation of the right index finger and (b) during observation of the acute effects of concurrent innocuous median nerve stimulation on painful tonic thermal stimulation of the thenar eminence. The first study was performed using a high-resolution EEG (111 channels, 1024 Hz sampling rate) and functional magnetic resonance imaging (fMRI; BOLD EPI, TR = 6 s, voxel size 3×3×3 mm³). The second study used fMRI only (TR = 4.5 s, voxel size 3×3×3 mm³).

Results of the evoked potential (EP) source analysis in the EEG part of the first study showed, that during ipsilateral muscle contraction, a differentiated decrease of evoked potentials in the contralateral primary somatosensory cortex (SI), the ipsilateral secondary somatosensory cortex (SII), and the posterior cingulate cortex (PCC), while at the same time we noted an increase in the contralateral SII and anterior cingulate source (ACC), which was associated with a decrease in perceived pain intensity. During contralateral contraction we found a decrease of EPs in the SI, the bilateral SII and the posterior PCC. The fMRI study showed that during ipsilateral muscle contraction, there was positive modulation of pain related responses, defined as signal from combined stimulation being greater than the sum of the individual conditions signals, in the contralateral SI, the bilateral SII, the supplementary motor area and Brodmann's area 31, and in the ipsilateral cerebellum. A negative modulation occurred in the ipsilateral temporal pole, orbitofrontal cortex, ACC and in the brainstem. Left side (ipsilateral) muscle contraction produced a positive interaction in the right SII, putamen, left insula and the bilateral visual cortex. In the second fMRI study we observed a positive interaction between painful thermal stimulation and innocuous median nerve stimulation in the operculoinular cortex, brainstem, lateral orbitofrontal and cingulate cortices, in the SI and other areas. The medial orbitofrontal, lateral prefrontal and occipital cortex experienced a negative modulation. The subjective measures of pain were not influenced by peripheral nerve stimulation.

The results show modulation of individual structures processing different aspects of pain, mainly sensory and affective during concurrent pain and muscle contraction or peripheral nerve stimulation. The general mechanism of pain modulation in both types of interference is connected to emotion-related regions of the prefrontal cortex and brainstem anti-nociceptive mechanisms.

Poděkování

Děkuji svému školiteli prof. PhDr. Andreji Stančákovi, CSc. za vedení a podporu při práci a Ing. Jaroslavu Tintěrovi za pomoc při měření a zpracování fMR dat. Dále děkuji Ing. Jiřímu Svobodovi, MUDr. Hubertu Poláčkovi, Ing. Josefu Mlynářovi a MUDr. Rose Rachmanové za pomoc při experimentech a za cenné připomínky.

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že jsem na této disertační práci pracoval samostatně a že jsem uvedl veškerou použitou literaturu. Nemám námitek proti půjčování či zveřejnění práce nebo její části se souhlasem fakulty.

MUDr. Jiří Vrána

OBSAH

ABSTRAKT	I
ABSTRACT.....	II
PODĚKOVÁNÍ.....	III
ČESTNÉ PROHLÁŠENÍ.....	IV
OBSAH	V
1 PŘEHLED LITERATURY A TEORETICKÝ ÚVOD	1
1.1 Bolest v pohledu zobrazovacích metod	1
1.1.1 Bolest a nocicepce, morfologické základy	1
1.1.2 Neurofyziologické základy zobrazovacích metod	3
1.1.2.1 fMR	3
1.1.2.2 PET	5
1.1.2.3 EEG a zdrojová analýza evokovaných potenciálů	6
1.1.3 Funkční aktivace při bolesti v pohledu fMR a PET	8
1.1.3.1 Parasylyvijská somatosenzorická kůra (SII).....	8
1.1.3.2 Inzula	9
1.1.3.3 Gyrus cinguli	11
1.1.3.4 Primární somatosenzorická oblast	12
1.1.3.5 Thalamus a další podkorové oblasti	12
1.1.3.6 Prefrontální a zadní parietální kůra, další korové oblasti.....	13
1.1.4 Zdrojové modely bolestivých evokovaných potenciálů.....	14
1.1.4.1 Aktivace operkuloinzulární kůry	15
1.1.4.2 Aktivace SI	16
1.1.4.3 Aktivace cingulární kůry	16
1.1.4.4 Ostatní oblasti.....	17
1.2 Vliv motoriky a somatosenzorického dráždění na korové projevy bolesti	17
1.2.1 Interakce sensorických systémů a motoriky	17
1.2.1.1 Korové a podkorové komponenty	20
1.2.1.2 Časový průběh	21
1.2.1.3 Korová lokalizace.....	21
1.2.1.4 Selektivita.....	21
1.2.1.5 Rychlost a síla pohybu	22
1.2.1.6 Druh pohybu	22
1.2.2 Hradlování při bolesti	23
1.2.2.1 Hradlování bolesti pohybem v EEG	23
1.2.3 Somatosenzorické interakce s bolestí	25
2 PROBLÉMY	28
2.1 Modulace bolesti svalovou kontrakcí v závislosti na straně kontrakce	28
2.2 Modulace zpracování bolesti somatosenzorickou stimulací	29
3 CÍLE	31

4	METODIKA.....	32
4.1	Experiment 1.....	32
4.1.1	Osoby.....	32
4.1.2	Stimulace a procedury.....	32
4.1.2.1	Elektrická intraepidermální stimulace.....	32
4.1.2.2	Izometrická svalová kontrakce.....	33
4.1.2.3	Procedura.....	33
4.1.3	Snímání dat.....	33
4.1.3.1	EEG.....	33
4.1.3.2	Další signály.....	34
4.1.3.3	Subjektivní hodnocení bolesti.....	34
4.1.4	Analýza dat.....	34
4.1.4.1	EEG a EMG.....	34
4.2	Experiment 2.....	37
4.2.1	Osoby.....	37
4.2.2	Stimulace a procedury.....	37
4.2.2.1	Procedura.....	37
4.2.3	Snímání fMR dat.....	37
4.2.4	Analýza dat.....	38
4.2.5	Funkční konektivita.....	40
4.3	Experiment 3.....	41
4.3.1	Osoby.....	41
4.3.2	Stimulace a procedury.....	41
4.3.2.1	Tepelná bolestivá stimulace.....	41
4.3.2.2	Elektrická mediánová stimulace.....	41
4.3.2.3	Procedura.....	42
4.3.3	Snímání fMR dat.....	42
4.3.4	Analýza dat.....	43
4.3.5	Subjektivní míry.....	43
4.4	Všeobecné poznámky.....	44
5	VÝSLEDKY.....	45
5.1	Experiment 1 – Analýza zdrojů EEG při bolesti provázené stejnostrannou a nestejnostrannou izometrickou svalovou kontrakcí.....	45
5.1.1	Subjektivní míry a EMG.....	46
5.2	Experiment 2 – fMR při bolesti provázené stejnostrannou a nestejnostrannou izometrickou svalovou kontrakcí.....	48
5.2.1	Jednoduché kontrasty.....	48
5.2.1.1	Bolestivá stimulace.....	48
5.2.1.2	Izometrická svalová kontrakce pravé a levé ruky.....	48
5.2.1.3	Kombinované podmínky.....	48
5.2.1.4	Interakční kontrasty.....	49
5.2.1.5	Funkční konektivita.....	50
5.3	Experiment 3 – fMR při současné bolestivé a nebolestivé stimulaci.....	59
5.3.1	Jednoduché kontrasty.....	59
5.3.1.1	Mediánová stimulace.....	59
5.3.1.2	Bolestivá stimulace.....	59
5.3.1.3	Kombinovaná stimulace.....	60
5.3.1.4	Deaktivace během experimentálních podmínek.....	60
5.3.2	Interakční kontrasty.....	60

5.3.2.1	Pozitivní interakce mezi elektrickou a tepelnou bolestivou stimulací.....	60
5.3.2.2	Negativní interakce mezi elektrickou a tepelnou bolestivou stimulací.....	61
5.3.3	Subjektivní míry	62
6	DISKUZE	68
6.1	Experiment 1 – Analýza zdrojů EEG při bolesti provázené stejnostrannou a nestejnostrannou izometrickou svalovou kontrakcí.....	68
6.2	Experiment 2 – fMR při bolesti provázené stejnostrannou a nestejnostrannou izometrickou svalovou kontrakcí.....	71
6.2.1	Jednoduché kontrasty	71
6.2.2	Pozitivní interakce při pravostranné svalové kontrakci.....	72
6.2.2.1	SI/MI	72
6.2.2.2	SII	74
6.2.2.3	Frontální operkulum	75
6.2.2.4	Cingulární kůra	76
6.2.2.5	SMA	77
6.2.2.6	Mozeček	78
6.2.3	Negativní interakce při pravostranné svalové kontrakci	79
6.2.4	Interakce při levostranné svalové kontrakci	80
6.2.5	Shrnutí	82
6.3	Experiment 3 – fMR při současné bolestivé a nebolestivé stimulaci	83
6.3.1	Pozitivní interakce	84
6.3.1.1	Thalamus.....	84
6.3.1.2	Operkuloinzulární kůra	84
6.3.1.3	Bazální ganglia	86
6.3.1.4	SI a zadní parietální kůra.....	86
6.3.1.5	Cingulární kůra.....	87
6.3.1.6	Prefrontální kůra.....	87
6.3.1.7	Kmen mozkový.....	88
6.3.1.8	Mozeček a temporální lalok	89
6.3.2	Negativní interakce.....	89
6.3.3	Shrnutí	90
6.4	Závěrečná diskuze	91
7	ZÁVĚRY	96
8	GRANTOVÁ PODPORA	97
9	PUBLIKACE A ČINNOST AUTORA	97
9.1	Účast na vědeckých projektech.....	97
9.2	Impaktované publikace.....	97
9.3	Abstrakta.....	98
10	SEZNAM ZKRATEK	101
	Všeobecné zkratky	101
	Zkratky experimentálních podmínek	103
	Experiment 1 a 2	103
	Experiment 3	103
11	SEZNAM TABULEK.....	104
12	SEZNAM OBRAZŮ	104
13	POUŽITÁ LITERATURA.....	105

1 PŘEHLED LITERATURY A TEORETICKÝ ÚVOD

Bolest, subjektivní informace o ohrožení organismu, je základním předpokladem přežití všech druhů savců a je nevyhnutelně přítomná v životě každého člověka. Jako velmi starý mechanismus využívá velké množství podkorových i korových struktur, což komplikuje výzkum v této oblasti, ovšem zároveň podává cenné informace o mechanismech mnoha obecnějších mimovědomých i vědomých dějů.

V některých případech mohou poruchy systémů přenosu a zpracování bolesti vést k chronickým bolestivým stavům, které svůj obranný význam ztrácejí. Lidstvo proto stále hledá metody umožňující kontrolu bolesti. Metody farmakologické a chirurgické jsou v poslední době stále více doplňovány o metody elektrofyziologické (transkutánní elektrická nervová stimulace, míšní stimulace a korová a hluboká mozková stimulace). Jejich účinek není dosud jednoznačně vysvětlen.

Cílem práce je přispět k vysvětlení mechanismů modulace bolesti aktivitou motorického systému a somatosenzorickým drážděním pomocí funkčního zobrazování, především funkční magnetickou rezonancí a zdrojovou analýzou evokovaných potenciálů.

1.1 BOLEST V POHLEDU ZOBRAZOVACÍCH METOD

1.1.1 Bolest a nocicepce, morfologické základy

Definice bolesti podle *International Association for the Study of Pain* je následující: „Bolest je nepříjemná smyslová a emoční zkušenost, spojená se skutečným nebo potenciálním poškozením tkání, nebo je výrazy takového poškození popisována.“ (IASP, 1979; Merskey, 1991). Definice vyjadřuje subjektivní podstatu pojmu bolest, zatímco

termín nocicepce je používán pro neurofyziologické koreláty měřitelné při vnímání potenciálně škodlivých počitků vycházejících z nociceptorů (Sherrington, 1906).

Povrchová bolest je za fyziologických podmínek vyvolána drážděním nervových vláken, patřících do skupiny A δ a C s volnými nervovými zakončeními, která reagují na nespecifické silné mechanické, tepelné (>45°C), elektrické, a chemické podněty jako histamin, bradykinin, H⁺ ionty nebo prostaglandiny (Willis a Westlund, 1997; Meyer *et al.*, 2006). Reaktivitu zajišťují fyzikální vlastnosti membrány a receptory pro chemické sloučeniny a receptory reagující na teplo a mechanické podněty (např. vanilloidní receptor – TRPV-1 a další zástupci z rodiny TRPV, (Caterina *et al.*, 1997; Julius a McCleskey, 2006).

Tenká myelinizovaná vlákna A δ vedou akční potenciály rychlostí 12–30 m.s⁻¹ a tenká nemyelinizovaná C vlákna rychlostí 0,5–2 m.s⁻¹, (Vallbo *et al.*, 1979; Adriaensen *et al.*, 1983; Besson a Chaouch, 1987; Swerup, 1995; Almeida *et al.*, 2004) dávajíce tak vzniknout dvojímu počítku bolesti. „První“ rychlé, ostré, lokalizované bolesti a „druhé“ pomalé, pálivé, hůře lokalizované (Ploner *et al.*, 2002; Forss *et al.*, 2005; Kakigi *et al.*, 2005). Oba typy vláken jsou přepojeny v zadních rozích míšních (Rexedova lamina I, II, IV, V, X, některá vlákna spinoretikulární dráhy i v předních rozích), kříží v přední míšní komise střední čáru a jsou dále vedeny v anterolaterálním systému drah do thalamu a ve svém průběhu vydávají odbočky ke strukturám kmene. V anterolaterálním systému lze rozlišit laterální spinothalamickou dráhu, vedoucí převážně ostrou bolest (částečně však i pomalou tupou složku bolesti) do kaudální části ventrobazálního komplexu thalamu a dále spinoretikulární dráhu, složenou z pomalu vedoucích C vláken směřujících do retikulární formace kmene a intralaminárních jader thalamu. Přehled aferentních bolestivých drah podává například Almeida *et al.* (2004).

Laterální systém pokračuje z ventrobazálního komplexu do korových oblastí kolem Sylviovy rýhy (sekundární somatosenzorická oblast, SII) a do primární somatosenzorické oblasti (SI), premotorické kůry, suplementární motorické kůry (SMA) a zadní parietální kůry (PPC), zatímco mediální systém je propojen především s meziálními strukturami – cingulární kůrou (především přední částí – ACC, před vertikálou

procházející přední komisurou) a dále s inzulární kůrou. Z podkorových struktur je do vnímání bolesti zapojena navíc periakveduktální šed', hypothalamus a mozeček.

1.1.2 Neurofyziologické základy zobrazovacích metod

Nástup metod, umožňujících zobrazení mozkové struktury s vysokým rozlišením (MR) a zobrazení oblastí aktivních v různých stavech a při různých činnostech pomocí jednofotonové emisní výpočetní tomografie (SPECT) a pozitronové emisní tomografie (PET), otevřel v 70. letech dveře do zcela nového prostoru. Tento vývoj pak urychlil objev neinvazivní funkční MR (fMR) na počátku 90. let minulého století.

Zobrazení funkce nervových struktur je v PET a fMR založeno na předpokladu, že aktivní oblast má vyšší metabolický obrat a následně díky lokálním humorálním a neurovaskulárním dějům vyšší prokrvení (Fox *et al.*, 1988; Duncan a Stumpf, 1991). Prokrvení během stimulace je dokonce výraznější než zvýšení metabolického obratu (Fox a Raichle, 1986; Fox *et al.*, 1988). Funkční signál pro konkrétní zájmový proces lze izolovat subtrakcí klidového od aktivačního obrazu (Fox *et al.*, 1986). PET zjišťuje prokrvení přímo měřením koncentrace radioaktivního zářiče rozpuštěného v plazmě, zatímco fMR jej měří nepřímo podle změn poměru koncentrace deoxygenovaného a oxygenovaného hemoglobinu. Mezi neuronovou aktivitou a výsledným fMR signálem se předpokládá přibližně lineární vztah (Boynton *et al.*, 1996; Sheth *et al.*, 2005), ovšem s výraznou časovou a prostorovou konvolucí (Devor *et al.*, 2005; Sheth *et al.*, 2005). Z elektrických dějů BOLD odpověď nejlépe koreluje s potenciálem lokálních polí (*local field potential*, LFP), nikoli s frekvencí akčních potenciálů (Logothetis *et al.*, 2001; Logothetis, 2002). Závislost hemodynamické odpovědi na frekvenci stimulace studovali ve vizuálním systému Fox a Raichle (Fox a Raichle, 1984, 1985) a našli nelineární vztah s maximem při stimulační frekvenci 7,8 Hz.

1.1.2.1 fMR

FMR je založena na opakovaném měření MR mozku pomocí sekvence, která je citlivá na změny oxygenace hemoglobinu. Strukturální zobrazování pomocí MR spočívá ve snímání rezonanční odpovědi jader vodíku (především ve vodě) umístěných do silného vnějšího magnetického pole (obvykle 1,5–4 T, případně až 7 T) na vnější radio-

frekvenční pulz. Měřením a matematickým zpracováním této odpovědi ve všech jednotlivých místech mozku, zaměřených změnou intenzity magnetického pole a fáze signálu (s rozlišením v závislosti na metodě až zlomků mm), získáme anatomický obraz daný kontrastem tkání s různým obsahem vody.

FMR je založeno na nepřímém měření krevního průtoku pomocí tzv. *blood oxygen level dependent* (BOLD) efektu (Ogawa a Lee, 1990; Ogawa *et al.*, 1990a; Ogawa *et al.*, 1990b; Belliveau *et al.*, 1992; Menon *et al.*, 1992; Ogawa *et al.*, 1992; Kim *et al.*, 1993). BOLD efekt vzniká díky diamagnetickým vlastnostem oxyhemoglobinu a paramagnetickým deoxyhemoglobinu (Pauling a Coryell, 1936). Paramagnetismus deoxyhemoglobinu ovlivňuje magnetické vlastnosti molekul vody v cévě a jejím okolí. Při použití metody gradientního echa při snímání MR, zejména echoplanárního zobrazení – EPI – (Mansfield, 1977; Johnson *et al.*, 1983), způsobí deoxyhemoglobin silnější interakci mezi spiny a tedy pokles výsledného signálu v cévě a tkáni v jejím okolí, které se budou na výsledném obraze jevit tmavší. Průměrně dochází ke změnám signálu kolem 4 % od klidové hodnoty v závislosti na intenzitě hlavního magnetického pole (Bandettini *et al.*, 1992).

Zvýšený metabolický obrat nervové tkáně během aktivity je doprovázen krátkodobým zvýšením koncentrace deoxyhemoglobinu v odtékající krvi. Při přesném kvantitativním měření v silném magnetickém poli se tento pokles projeví ve fMR signálu jako tzv. *negative-dip* (Menon *et al.*, 1993; Menon *et al.*, 1995; Ugurbil *et al.*, 1999; Yacoub *et al.*, 1999; Duong *et al.*, 2000; Yacoub *et al.*, 2001). Kompenzační mechanismy ovšem během několika sekund, obecně se uvádí hodnota tzv. zpoždění hemodynamické funkce 6 s (Menon *et al.*, 1995), zvýší přítok okysličené krve a poměr HbO/Hb se změní ve prospěch oxyhemoglobinu (Duyn *et al.*, 1994). Tento stav se projeví zesílením EPI signálu, což je základ BOLD efektu. Obecný průměrný průběh BOLD signálu aktivované oblasti po podání jednotlivých stimulů *resp.* opakované stimulační je následující: po počátečním malém poklesu (*negative-dip*) a nárůstu s přestřelením dochází při opakované stimulaci k saturaci a vytvoření rovnovážného stavu. Po skončení stimulační signál poklesá až pod původní úroveň (podstřelení, *undershoot*) a následně dochází k vyrovnání do klidové úrovně. Tento charakteristický průběh se nazývá funkce

hemodynamické odpovědi – *hemodynamic response function*, HRF (Le Bihan *et al.*, 1993; Friston *et al.*, 1994b; Gossel *et al.*, 2001). Variabilitu BOLD odpovědi zkoumali Aguirre *et al.* (1998), našli výraznější interindividuální než intraindividuální variabilitu. Pro využití tohoto jevu k funkčnímu zobrazování je potřeba opakovaného rychlého měření části nebo lépe celého mozku EPI sekvencí za řízeně měněných experimentálních podmínek střídaných klidem. Podle toho, zdali je podmínka prezentována opakovaně po delší dobu (kolem 30 s), nebo jako jednotlivé události, rozlišujeme blokový design a podnětově vázanou (*event-related*) fMR (Buckner *et al.*, 1996; Wiener *et al.*, 1996). Blokový design je výhodný dobrým poměrem signálu k šumu a jednoduchostí, podnětově vázaná fMR je flexibilnější a dovoluje jemnější vzorkování hemodynamického signálu. Oblasti, které jsou aktivní během stimulační podmínky, vykazují průběh BOLD-EPI signálu v jednotlivých voxlech (prostorových obrazových jednotkách) odpovídající manipulovanému průběhu experimentální situace. K určení takových oblastí se používá statistické analýzy pomocí parametrických i neparametrických statistických metod. fMR podle nasnímaného objemu tkáně, citlivosti sekvence k BOLD efektu a použitých parametrů předzpracování docílí efektivního prostorového rozlišení kolem 5–10 mm a časového rozlišení kolem 1–5 s (pro event-related fMR).

1.1.2.2 PET

Ačkoli metodu PET jsme v práci nepoužili, základní informace o zpracování bolesti byly získány jejím prostřednictvím. Jedna varianta metody PET je založena na přímém měření regionálního krevního průtoku (*regional cerebral blood flow*, rCBF) pomocí lokalizace míst s vyšší koncentrací radioizotopem značené vody, nebo [¹⁸F] fluorodeoxyglukózy (měření regionálního metabolického obratu kyslíku, *regional cerebral metabolic rate of oxygen*, rCMRO₂). Signál vznikající na základě zpracování několika zaznamenaných současných dopadů dvojic fotonů na senzory umístěné kolem hlavy je úměrný průtoku v místě, které lze určit. Nasnímaná aktivita je výpočetně převedena do intenzitní mapy v několika řezech. Prostorová rozlišovací schopnost této metody je dána délkou dráhy letu pozitronu před anihilací (několik mm) a přesností odhadu zdroje fotonů, obvykle udávána 5-10 mm. Funkční informaci získáme, pokud u několika osob změříme signál v klidu a poté během aktivní podmínky (obvyklá doba měření je 1 minuta). Mapy signálů ve skupině statisticky porovnáme a nalezneme oblasti se signifikantně zvýšeným rCBF během aktivní podmínky. Nevýhodou PET je invazivita, radiační zátěž, omezení dostupnosti radioizotopů a dále dlouhé měření jednoho opakování, což neumožňuje měření krátkých a proměnlivých jevů.

1.1.2.3 EEG a zdrojová analýza evokovaných potenciálů

Elektrické (obecněji elektromagnetické) koreláty neuronových dějů lze zkoumat buď z povrchového EEG (MEG), nebo pomocí vnořených elektrod, případně elektrokortikogramu. Elektromagnetické děje jsme schopni měřit s vysokým časovým rozlišením, ale buď jsme omezeni prostorovou neurčitostí (danou rozptylem elektrických polí na rozhraní jednotlivých vodivých kompartmentů) a malým hloubkovým dosahem (omezujícím analýzu pouze na korové generátory), nebo malým „zorným polem“ a nucenou polohou (terapeutické) vnořené elektrody. Zdokonalení výpočetní a měřicí techniky (např. zvýšení počtu elektrod) umožnilo na konci 20. století používat výpočetně náročné metody zpracování signálu vyhledávající jevy vizuálním hodnocením neobjevitelné (analýza výkonových spekter, koherence, zdrojová analýza).

Aktivita neuronových populací je provázána změnami v rozložení iontů na membráně neuronů a v mezibuněčném prostoru. Největší podíl na těchto změnách mají dendritické systémy (Niedermeyer a Lopes da Silva, 2005). Synchronní aktivita větších neuronových populací vytváří krátkodobé místní plošné dipóly (Nunez a Katznelson, 1981), jejichž pole se šíří přes prostředí s odlišnými vlastnostmi pro vedení elektromagnetického vlnění a projeví se na celém povrchu skalpu jako EEG.

Elektrická aktivita vyvolaná v CNS jednoduchým smyslovým podnětem má pro danou smyslovou modalitu a její kontext velmi charakteristický průběh, který po změření na skalpu nazýváme evokovaný potenciál (EP), nebo také podněťově vázaný potenciál (ERP, *event related potential*). Při analýze EP vycházíme z předpokladu, že jednotlivé výchylky EP jsou sumárním obrazem funkčně relevantních dipólových komponent (Handy, 2005) a snažíme se jednotlivé komponenty identifikovat a kvantifikovat.

Zdrojová analýza evokovaných potenciálů aplikuje matematické řešení zpětného problému (inverzní úlohy) pro hledání anatomicky a funkčně plauzibilní kombinace elektrických dipólů (dipólového modelu), jež vysvětluje rozložení skalpových potenciálů (Scherg a von Cramon, 1985a, b, 1986; Scherg, 1992). Vzhledem k nejednoznačnosti řešení inverzní úlohy je potřeba vzít v úvahu omezující podmínky, které ovlivňují validitu výsledného modelu (regularizace). Přesnost zdrojové analýzy je

podmíněna podrobným prostorovým vzorkováním vstupních dat. Se zvyšujícím se počtem elektrod se zvyšuje přesnost lokalizace (Laarne *et al.*, 2000). Limitním počtem je zhruba 100 elektrod s rozestupy ca 2,5 cm. Skalповé potenciály nemají v principu větší rozlišení, což je dáno rozptylem elektrického pole na rozhraních s různou vodivostí (Gevins *et al.*, 1994). Dalším faktorem je přesnost popisu tvaru a vlastností vodivých prostředí, které ovlivní přesnost lokalizace. Hlavu lze dobře modelovat pomocí koule nebo elipsoidu s individuálními rozměry. Jednotlivá prostředí lze zjednodušit na tři nebo lépe čtyři vrstvy (mozková tkáň, cerebrospinální mok, lebka, skalp). Nejpřesnější je zřejmě použít reálný model získaný nasegmentováním kompartmentů z MR obrazu, například metodou *boundary element method* (BEM, Menninghaus *et al.*, 1994), případně *finite element method* (FEM, Gevins *et al.*, 1999; Ollikainen *et al.*, 1999). Použití realistického modelu hlavy může zvýšit přesnost lokalizace až na cca 3 mm, ale také zvyšuje citlivost metody vůči šumu (Zanow a Peters, 1995). Existují avšak práce, které neprokazují výrazné zlepšení lokalizační schopnosti zatím používaných realistických modelů oproti sférickému modelu (Schaefer *et al.*, 2002; Vanrumste *et al.*, 2002).

Používá se několik přístupů řešení inverzního problému (srovnání vícero metod viz například Yao a Dewald, 2005). Původní je idea lokalizace zdrojů evokovaných potenciálů pomocí pohyblivých ekvivalentních proudových dipólových modelů (*Brain Electrical Source Localisation* – BESA, Scherg a Buchner, 1993). Pracuje s malým počtem dipólů interaktivně vkládaných do funkčně významných oblastí.

Metody s distribuovanými proudovými zdroji používají velký počet fixních dipólů rozprostřených v objemu šedé hmoty, pomocí nichž opět vysvětlují skalповé potenciály. Výsledkem jsou pak korové mapy podobné výstupu zobrazovacích studií. Příkladem jsou metody *minimum norm mapping* (Dale a Sereno, 1993; Fuchs *et al.*, 1999) a tomografie s nízkým rozlišením (LORETA, Pascual-Marqui *et al.*, 1994).

Porovnání lokalizace pomocí lokalizace zdrojů evokovaných potenciálů a fMR provedli např. (Grimm *et al.*, 1998) s uspokoivým výsledkem, shrnutí podali (Dale a Halgren, 2001).

1.1.3 Funkční aktivace při bolesti v pohledu fMR a PET

Práci, které zkoumají funkční změny během bolesti bylo od zavedení zobrazovacích metod v neurovědách publikováno velké množství. První práce používaly metodu PET (Jones *et al.*, 1991; Talbot *et al.*, 1991), rozšíření technologie nutné pro měření fMR do klinické praxe způsobilo přesun těžiště k této metodě.

K vyvolání bolesti se v zobrazovacích studiích nejčastěji využívá kontaktní tepelné nebo chladové stimulační, laserové stimulační zářivým teplem, elektrické stimulační nebo mechanické stimulační. K tonické bolestivé stimulaci dále chladového presorového testu nebo přímého ponoření končetiny do horké nebo studené vody.

Tyto studie popsaly rozsáhlou síť struktur, které se podílí na vnímání a modulaci bolesti. Byly shrnuty v několika přehledových pracích (Treede *et al.*, 1999; Peyron *et al.*, 2000; Porro, 2003; Apkarian *et al.*, 2005; Farrell *et al.*, 2005; Tracey, 2005).

1.1.3.1 Parasylyvijská somatosenzorická kůra (SII)

Sekundární somatosenzorická oblast anatomicky zahrnuje parietální operkulum, ohraničené zepředu *sulcus centralis* a zezadu zpravidla *ramus ascendens posterior fissurae lateralis* (Steinmetz *et al.*, 1990), jde o laterální pokračování primární somatosenzorické kůry v *gyrus postcentralis*.

Sekundární somatosenzorická oblast je při nebolestivé stimulaci aktivována stimuly vykazujícími prostorovou komplexitu (dvoubodová diskriminace, určení směru rýhování, odhad hrubosti materiálu, receptivní pole některých neuronů na více prstech) nebo komplexitu časovou (vibrace) a vykazuje charakteristické známky krátkodobé paměti (Mountcastle, 2005a). Většina SII kůry v klasickém pojetí je zapojena do somatosenzorického systému pro nebolestivé podněty, nociceptivní neurony se v ní vyskytují málo (Robinson a Burton, 1980a). Aferenty k ní vedou z ventroposteroinferorního jádra thalamu, ventrobazálního komplexu thalamu a dalších oblastí (Friedman a Murray, 1986); je vzájemně propojena s SI, inzulou, zadní parietální kůrou a prefrontální kůrou (BA 6 a 4). Aktivace SII není specifická pro bolest, SII kůra je zodpovědná za somatosenzorické funkce vyšší úrovně jako rozeznání tvarů (Burton a Sinclair, 1994; Carlson a Nystrom, 1994), hodnocení intenzity stimulu, integrace bilaterálních informací (Hoechstetter *et al.*, 2001), sensorimotorická integrace (Huttunen *et al.*,

1996), paměť a učení (Friedman *et al.*, 1986; Hamada *et al.*, 2002; Pleger *et al.*, 2003); svůj vliv zde výrazně projevuje zaměření pozornosti (Backes *et al.*, 2000).

Nociceptivně specifické oblasti operkula jsou zřejmě lokalizovány více dorzomedálně směrem k retroinzulární kůře (Torquati *et al.*, 2005). Navíc pro nociceptivní podněty vykazuje SII menší somatotopickou diferenciaci (Ferretti *et al.*, 2004). V nocicepci je zapojení SII odlišné od somatosenzoriky, spinothalamická aferentace do SII jde přímo z ventroposteroinferiorního jádra thalamu paralelně k přenosu do SI (Ploner *et al.*, 1999; Garcia-Larrea *et al.*, 2003).

Léze parasylyvijské kůry vede často ke změně vnímání bolesti a bolestivým stavům (Biemond, 1956; Greenspan a Winfield, 1992; Schmahmann a Leifer, 1992; Greenspan *et al.*, 1999) a k poruše taktilního rozpoznávání (Caselli, 1993).

V oblasti frontoparietálního operkula a inzuly se v poslední době prokazuje několikačetné somatotopické zastoupení povrchu těla a hlubokých oblastí (horní plocha Sylviovy rýhy, zadní a přední inzula, retroinzulární kůra, dolní temenní lalůček – odpovídá parietální ventrální oblasti u makaků) (Krubitzer *et al.*, 1995). Přehled podává Treede *et al.* (2000), Apkarian *et al.* (2000). Nověji zkoumali somatotopii SII při bolesti Bingel *et al.* (2004b)

Parasylyvijská kůra spolu s inzulou (a cingulární kůrou) je nejčastěji aktivovanou oblastí během bolestivé stimulace. Povětšinou současná aktivace SII a inzuly je obvykle součástí velkého shluku aktivované tkáně, s více či méně vyjádřenou diferenciací na přední (přední inzula, agranulární kůra) a zadní horní část (SII/zadní inzula – granulární část inzuly). Identifikace aktivace SII je komplikována individuálně variabilní lokalizací oblasti v hloubi Sylviovy rýhy kolem průsečíku s Roladovou rýhou (Steinmetz *et al.*, 1990). Je ovšem velmi pravděpodobné, že aktivní je při bolesti jak inzula, tak oblast všeobecně pokládána za SII (Peyron *et al.*, 2002). Přehledné práce o vztahu parasylyvijské oblasti a bolesti publikovali Treede *et al.* (2000), Peyron *et al.* (2002) a Schnitzler a Ploner (2000).

1.1.3.2 Inzula

Inzula je propojena se somatosenzorickými oblastmi (především SII), orbitofrontální kůrou, frontálním operkulem, limbickým systémem (cingulární kůra, amygdala, hipo-

kampus, entorhinální kůra), thalamem a bazálními ganglii (Mesulam a Mufson, 1982; Mufson a Mesulam, 1982; Augustine, 1996; Jasmin *et al.*, 2004). Hlavní vstup ze spinothalamické dráhy do dorzoposteriorní inzuly je z posteriorní části ventromediálního jádra thalamu (Craig *et al.*, 1994; Craig a Andrew, 2002; Craig, 2003b)

Funkčně je inzula součástí viscerosenzitivity včetně chuti (agranulární a střední přechodná dysgranulární část) a somatosenzoriky se zvláštní specializací na tepelné cití (Craig *et al.*, 2000). Obsahuje hrubě somatotopicky organizované somatosenzorické neurony s velkými a spíše bilaterálními receptivními poli (Robinson a Burton, 1980b). Přes granulární část inzuly jsou přenášeny informace z SII do limbických paměťových struktur (a zpět), plní tak funkci v krátkodobé paměti a taktilním rozeznávání. Léze inzuly vedoucí k asymbolii pro bolest a pseudothalamické bolesti podporují bohatou dokumentaci zobrazovacích studií o její nocisenzorické roli. Inzula plní také limbické integrační funkce (Craig a Andrew, 2002), visceromotorické funkce a podílí se na sluchových a motorických komponentách řeči (Augustine, 1996).

V zobrazovacích studiích se při bolesti ukazuje výrazně často bilaterální aktivace přední inzulární kůry, zadní část má tendenci ke kontralaterální aktivaci (Farrell *et al.*, 2005). Je známo, že SII i inzula mají bilaterální receptivní pole (Whitsel *et al.*, 1969; Robinson a Burton, 1980b). Při tepelné stimulaci aktivace inzuly prudce stoupne, pokud teplota překročí práh bolesti, a při dalším zvyšování teploty aktivace ještě dále stoupá (Peyron *et al.*, 2000). Bolest (zvláště tepelná) vyvolává aktivaci přední a méně často zadní inzuly. Zadní inzula je specifitěji aktivována chladovými podněty (Craig *et al.*, 2000; Hua le *et al.*, 2005). V dorzoposteriorní inzule bylo nedávno pozorováno kontralaterální (Brooks *et al.*, 2002) somatotopické uspořádání pro bolestivé podněty (Brooks *et al.*, 2005). Aktivace inzuly a SII ovšem není specifická pro bolest, jsou též aktivovány nebolestivými somatosenzorickými taktilními, elektrickými, vibračními a nebolestivými tepelnými podněty (Seitz a Roland, 1992; Coghill *et al.*, 1994; Disbrow *et al.*, 1998; Craig *et al.*, 2000; Francis *et al.*, 2000; Iannetti *et al.*, 2003), tyto podněty aktivují spíše zadní část inzuly. Přímá elektrická stimulace zadní inzuly je také schopna vyvolat jak bolestivé, tak nebolestivé počítky (Ostrowsky *et al.*, 2002). Aktivace inzuly se podílí na emočních reakcích (Peyron *et al.*, 1999; Peyron *et al.*, 2000; Craig, 2003a). Některé studie

prokázaly, že (zadní) inzula je ovlivněna pozorností (Bushnell *et al.*, 1999; Frankenstein *et al.*, 2001; Longe *et al.*, 2001; Bantick *et al.*, 2002; Brooks *et al.*, 2002; Kulkarni *et al.*, 2005).

1.1.3.3 Gyrus cinguli

Cingulární kůra je asociační a limbická oblast podílející se na velkém množství činností. Přední a střední část cingulární kůry je v zobrazovacích studiích s bolestí nejčastěji aktivovanou oblastí spolu s parasylyvijskými oblastmi (Peyron *et al.*, 2000; Vogt *et al.*, 2004; Apkarian *et al.*, 2005; Farrell *et al.*, 2005; Vogt, 2005). Funkčně lze cingulární kůru rozdělit na několik regionů, kterým lze přisoudit při souhrnném pohledu odlišné, ale překrývající se funkce (přehled např. Devinsky *et al.*, 1995; Paus, 2001; Vogt *et al.*, 2004; Vogt, 2005). Přední cingulární kůra (ACC¹, leží před VCA a dělí se ještě na subgenuální a zadní část) reaguje na emotivně zabarvené podněty, podílí se na emotivní vokalizaci, hodnocení motivačního obsahu událostí (Vogt, 2005) a aktivuje se při ovlivnění emočního prožívání placebem (Petrovic *et al.*, 2005), anticipací (Petrovic *et al.*, 2004a) a při *placebo* analgezi (Petrovic *et al.*, 2002a). Střední cingulární kůra (MCC, dělená na přední a zadní) je hlavní oddíl GC aktivovaný bolestí (Peyron *et al.*, 2000). Úlohy, které zahrnují výběr odpovědi (Vogt, 2005), strach a úzkost, pozornost (Peyron *et al.*, 1999) a přípravu nebo inhibici pohybu (Kwan *et al.*, 2000), aktivují MCC a dokládají jeho premotorickou, kognitivní a limbickou funkci. Oblast MCC sousedí s motorickými oblastmi na meziální ploše hemisféry. U makaků zasahují meziální motorické oblasti přímo do *sulcus cinguli* (Picard a Strick, 1996, 2001). Léze MCC vedou k porušené schopnosti iniciovat pohyb, vymizení automatických pohybů k poruše bimanuální koordinace a poruše afektivního prožitku bolesti (Folz a White, 1962). Účast na emočním rozhodování a volbě odpovědi je podpořena aktivací MCC v úlohách obsahujících kognitivní konflikt nebo hodnocení chyb. Zadní část (PCC, dorzální a ventrální) se podílí na zrakově-prostorové orientaci a vybavování z paměti.

Mnohotné funkce cingulární kůry se odráží i v konektivitě, která zahrnuje inzulu, limbické oblasti, laterální prefrontální kůru, premotorické a motorické oblasti, thalamus, limbický systém a monoaminergní jádra kmene (Paus, 2001).

¹ Vzhledem k nejednotnosti nomenklatury především ACC/MCC budu používat rozdělení dle Vogta *et al.* (2004).

Většina studií neprokázala intenzitní závislost aktivací MCC. Na druhou stranu MCC výrazně reaguje na modulaci afektivní komponenty pozornosti (Derbyshire *et al.*, 2002), hypnotickou sugescí (Rainville *et al.*, 1997) a k její aktivaci dochází i při nebolestivé stimulaci, která je doprovázena iluzí bolesti (Craig *et al.*, 1996).

1.1.3.4 Primární somatosenzorická oblast

Ačkoli nebolestivé stimuly vyvolávají prokazatelné aktivace SI, bolestivá stimulace v dlouhodobém průřezu aktivuje SI jen asi v polovině studií (Peyron *et al.*, 2000; Farrell *et al.*, 2005). Navíc Farrell našel v metaanalýze studií používajících tepelnou bolestivou stimulaci aktivace SI pouze při stimulaci pravé ruky. Vysvětlení této nejednotnosti se hledá v rozdílnosti stimulačních technik, statistického zpracování a v kognitivní modulaci (Bushnell *et al.*, 1999). Úspěšnější ve vybuzení SI jsou krátké podněty na větší ploše (prostorová sumace, Apkarian *et al.*, 2000; Peyron *et al.*, 2000). Výjimku tvoří laserová stimulace, která i z malé stimulační plochy vyvolá často aktivitu v SI (Farrell *et al.*, 2005). U delších podnětů zřejmě dochází k habituaci. Vliv má pravděpodobně i intenzita a umístění podnětu. Uvažuje se i o samostatné korové mapě v SI aktivované při zvýšené pozornosti. Pozornost směřovaná k intenzitě bolestivého podnětu zvyšuje aktivaci SI (Bushnell *et al.*, 1999; Kulkarni *et al.*, 2005). Očekávání bolesti zvyšuje také aktivitu v SI (Porro *et al.*, 2002). Neurony, do nichž projikuje spinothalamická dráha, mají v SI relativní četnost ca 25 % (Gingold *et al.*, 1991). Aktivace SI, která je při bolesti paralelní s aktivací SII, může být zároveň modulována komplikovanějším, na čase závislým způsobem, jak naznačuje studie Petrovice *et al.* (2002b). Aktivita SI kóduje intenzitu v nebolestivém rozmezí podnětů, bolestivou stimulací je saturována, zatímco SII kóduje bolestivou intenzitu (Bornhovd *et al.*, 2002; Torquati *et al.*, 2002).

1.1.3.5 Thalamus a další podkorové oblasti

Oboustranná aktivace thalamu je opět častým nálezem při bolestivé stimulaci již od prvních publikací (Jones *et al.*, 1991; Casey *et al.*, 1994; Peyron *et al.*, 2000; Apkarian *et al.*, 2005). Z anatomických předpokladů je vysvětlitelná aktivace kontralaterální. Oboustranná aktivace může být vyvolána obecným zvýšením pozornosti a úlekovou reakcí na bolestivý podnět zvyšující přenos všech signálů v thalamu (Peyron *et al.*,

2000), aktivací bilaterálních sestupných antinocicepčních systémů nebo kontralaterální přenos přes spoje v *adhaesio interthalamica* (Bava a Manzoni, 1967).

Mezi další pozorované subkortikální aktivace patří oblast středního mezencefala, obecně přisuzovaná periakveduktální šedi, parabrachiálnímu jádru a dalším oblastem retikulární formace známých modulujícím vlivem na nocicepci (Becerra *et al.*, 2001; Petrovic *et al.*, 2004b; Tracey, 2005) a také amygdala (Bingel *et al.*, 2002; Bornhovd *et al.*, 2002; Neugebauer *et al.*, 2004).

Bazální ganglia (především *nucleus lenticularis* a *caudatum*) jsou další podkorovou strukturou zpracovávající bolest. Jejich intenzitně závislá aktivace pravděpodobně souvisí s přípravou motorické odpovědi a na kognitivním hodnocení v souvislosti s aktivací inzuly a prefrontální kůry (Jones *et al.*, 1991; Chudler a Dong, 1995).

Reprodukovatelné odpovědi mozečku na bolestivou stimulaci se podařilo vyvolat ve vermis a bilaterálně v hemisférách (Helmchen *et al.*, 2003; Farrell *et al.*, 2005). Aktivace mozečku a premotorických, a dokonce motorických oblastí je připisována buď opět přípravě úniku, nebo potlačení automatické motorické odpovědi, nutné v experimentální proceduře. Mozeček zřejmě má i schopnost modulovat bolest (Saab a Willis, 2003).

1.1.3.6 Prefrontální a zadní parietální kůra, další korové oblasti

Asociační oblasti (především dorzolaterální prefrontální kůra – DLPFC a zadní parietální kůra) vykazují často aktivitu vyvolanou bolestivou stimulací, ačkoli Farrell (2005) ve své metaanalýze 23 studií s tepelnými bolestivými podněty konzistentní aktivaci prefrontální kůry neprokázal. Preferenčně je aktivována pravá hemisféra (Coghill *et al.*, 2001), ačkoli aktivace jsou oboustranné. Obecně tyto oblasti provádějí funkce spojené s kognitivními procesy – pracovní paměť, pozornost a cílenou činností.

Aktivace premotorických oblastí je také zmiňována, podle Farrela *et al.* (2005) vyvolává bolest na jakékoli straně těla aktivaci v pravé SMA a premotorické kůře BA 6.

Studie ovlivňující prožitek bolesti kognitivní distrakcí, hypnózou nebo *placebo* analgezií našly reprodukovatelnou aktivaci v laterální orbitofrontální kůře (LOFC, shrnutí v Petrovic a Ingvar, 2002). Orbitofrontální kůra je funkčně sekundární čichovou a chuťovou kůrou. Část orbitofrontální kůry přejala multisenzorickou asociační funkci

a provádí obecnější kognitivní funkce spojené s hodnocením pozitivní nebo negativní odměny a s učením závislém na odměně (Rolls, 2004).

1.1.4 Zdrojové modely bolestivých evokovaných potenciálů

Ve studiích evokovaných potenciálů vyvolaných bolestí je vzhledem k nutnosti použít krátké stimuly omezenější výběr stimulačních metod. V úvahu přicházejí elektrická a laserová (Meyer *et al.*, 1976; Lefaucheur *et al.*, 2001; Plaghki a Mouraux, 2005), případně rychlá kontaktní tepelná stimulace (CHEPs). Výhodou metod využívajících zářivého tepla vydávaného infračerveným laserem (CO₂, Thulium-YAG) je specifická stimulace bolest vedoucích A δ a/nebo C vláken (Carmon *et al.*, 1976; Bromm *et al.*, 1984; Bromm a Treede, 1984; Kakigi *et al.*, 1989; Bromm a Treede, 1991), nevýhodou naopak pomalejší nástup tepelného podnětu, zpomaleného prostupem pokožkou (Haimi-Cohen *et al.*, 1983). Zda-li lze dosáhnout podobně specifické aktivace bolestivých aferentů pomocí elektrické stimulace, není úplně jisté, ovšem použitím intraepidermální stimulace elektrodou s malým poloměrem stimulační plochy (Bromm a Meier, 1984; Scharein a Bromm, 1998; Nilsson a Schouenborg, 1999) se lze k tomuto ideálu přiblížit. Doba vedení nervem změřená pomocí evokovaných potenciálů je podobná jako u laserové stimulace (Inui *et al.*, 2002a).

Oblasti, ve kterých při bolesti nalézají zdroje metody lokalizace evokovaných potenciálů, souhlasí s výsledky zobrazovacích metod. Jde především o parasylyvijskou operkuloinzulární kůru, střední cingulární kůru a SI.

Přehledné práce o lokalizaci pro EEG vydal Garcia-Larrea (Garcia-Larrea *et al.*, 2003) a pro MEG Kakigi (Kakigi *et al.*, 2000). Ve srovnání se zobrazovacími metodami je množství prokázaně aktivovaných oblastí menší, EEG i MEG není vhodné pro hodnocení podkorových oblastí. MEG navíc není citlivé vůči radiálním zdrojům (Williamson *et al.*, 1991), což se projevuje například necitlivostí vůči zdrojům v cingulární kůře. Elektromagnetické jevy ovšem poskytují neocenitelné informace o časových posloupnostech aktivace jednotlivých struktur.

1.1.4.1 Aktivace operkuloinzulární kůry

Ve velké většině prací používajících zdrojovou analýzu laserových bolestivých evokovaných potenciálů (LEP, Tarkka a Treede, 1993; Bromm a Chen, 1995; Valeriani *et al.*), evokovaných magnetických polí (LEF, Kakigi *et al.*, 1995a; Ploner *et al.*, 1999; Timmermann *et al.*, 2001; Nakamura *et al.*, 2002; Ploner *et al.*, 2002) bylo nejčasněji aktivovanou oblastí oboustranné suprasylvijské operkulum (parietální a frontální operkulum odpovídající poloze oblasti SII) s latencí odpovědi na stimulaci ruky kolem 140–250 ms a opožděním odpovědi ipsilaterálního zdroje o 10–30 ms (Peyron *et al.*, 2002; Garcia-Larrea *et al.*, 2003). Podobné výsledky dostali i autoři, kteří použili jiné bolestivé modality, jako intrakutánní elektrickou stimulaci (Joseph *et al.*, 1991; Inui *et al.*, 2002b; Stancak *et al.*, 2002; Inui *et al.*, 2003; Stancak *et al.*, 2005a), tepelnou stimulaci (Valeriani *et al.*, 2002), stimulaci zubní pulpy (Hari *et al.*, 1983) nebo stimulace nosní sliznice CO₂ (Hari *et al.*, 1997).

Selektivní stimulace C vláken vede opět k prvotní aktivaci SII, ovšem díky periferní rychlosti vedení s latencí vyšší než 500 ms, obvykle kolem 800 ms (Opsommer *et al.*, 2001; Tran *et al.*, 2002; Iannetti *et al.*, 2003; Forss *et al.*, 2005).

Pozornost zvyšuje aktivitu v SII (Yamasaki *et al.*, 2000; Timmermann *et al.*, 2001; Legrain *et al.*, 2002; Qiu *et al.*, 2002; Legrain *et al.*, 2003; Qiu *et al.*, 2004) a to více než v SI (Mima *et al.*, 1998; Backes *et al.*, 2000; Nakamura *et al.*, 2002; Bentley *et al.*, 2004).

K rozlišení, zdali jsou během bolestivé stimulace přítomny generátory jen v SII nebo i inzule, mohou dobře posloužit výsledky studií s intracerebrálními vnořenými elektrodami. Ačkoli data naměřená Lenzem *et al.* (1998; 2000) ukazují aktivaci pouze inzuly, lyonská skupina (Frot a Mauguiere, 1999b, a; Frot *et al.*, 1999; Frot *et al.*, 2000) a Vogel (Vogel *et al.*, 2003) prokazují (bilaterální) aktivaci SII a dokonce postupnou aktivaci SII a o ca 50 ms později inzuly (Frot a Mauguiere, 2003). Dvojici zdrojů v kontralaterálním frontoparietálním operkulu se podařilo nedávno prokázat i kombinací klasické zdrojové analýzy s použitím apriorní lokalizace zdrojů podle dat z fMR (Stancak *et al.*, 2005a; Torquati *et al.*, 2005).

1.1.4.2 Aktivace SI

Podobně jako při použití hemodynamických zobrazovacích metod bylo prokázání aktivace SI při bolesti komplikované. Aktivace pozorovatelné během nespecifické bolestivé stimulace (například pomocí mechanické nebo transkutánní elektrické stimulace) jasně prokazují generátor v SI, ovšem jeho latence jsou kolem 40 ms a proto je zřejmé, že jde o projev současného dráždění somatosenzorických A β vláken (Howland *et al.*, 1995; Schnitzler a Ploner, 2000; Valeriani *et al.*, 2000a; Inui *et al.*, 2003).

Aktivaci SI při bolestivé stimulaci pozorovali Tarkka a Treede (1993) a později i další (Ploner *et al.*, 1999; Schnitzler a Ploner, 2000; Timmermann *et al.*, 2001) jak při stimulaci A δ (Kanda *et al.*, 2000; Schlereth *et al.*, 2003), tak výjimečně i C vláken (Tran *et al.*, 2002). Výrazným rysem aktivace SI při bolestivé stimulaci je časový souběh, či dokonce pozdější reakce v porovnání s aktivitou SII (naznačující paralelní zpracování). Tento fakt je pravděpodobně zodpovědný za horší možnost odlišení slabší aktivity SI od převládající blízké SII; zároveň je frakce bolestivých aferentů mířící do SI malá (Gingold *et al.*, 1991).

Koaktivace SI a SII při bolesti je podobná charakteru zpracování nebolestivého dráždění u nižších savců a Garcia-Larrea *et al.* (2003) dovozují, že korová síť pro zpracování bolesti v somatosenzorické oblasti zůstává na vývojově starší úrovni a zahrnuje oproti nebolestivým podnětům ve větší míře SII.

1.1.4.3 Aktivace cingulární kůry

Zdroj negativního vertexového potenciálu s latencí 100–400 ms, pozorovaného od počátku výzkumu bolesti pomocí ERP (Stowell, 1984), byl pozdějšími metodami lokalizován do cingulární kůry, což je v souladu s nálezy zobrazovacích studií. Cingulární zdroj pozdních potenciálů je prokazován především v EEG studiích (Tarkka a Treede, 1993; Bromm a Chen, 1995; Valeriani *et al.*, 1996; Valeriani *et al.*, 2000b; Op-sommer *et al.*, 2001; Bentley *et al.*, 2002; Bentley *et al.*, 2003; Cruccu *et al.*, 2003; Iannetti *et al.*, 2003; Bromm, 2004). MEG studií prokazujících aktivaci cingulární kůry po laserové stimulaci A δ aferentů je kvůli necitlivosti vůči radiální složce zdroje (Hamalainen *et al.*, 1993; Watanabe *et al.*, 1998), která u cingulárního dipólu převládá, málo (Druschky *et al.*, 2000; Ploner *et al.*, 2002).

Při stimulaci A δ vláken odhadovaly studie konzistentně cingulární generátor do střední části přední cingulární kůry (odpovídá hranici ACC/MCC, BA 24), poněkud více vpředu v porovnání se zobrazovacími studii (Garcia-Larrea *et al.*, 2003). Této oblasti je přisuzována souvislost s motivací, pozorností, volbou odpovědi apod. Sousedí s SMA a tzv. motorickým cingulem. Motorická komponenta aktivace MCC je někdy připisována přípravě odpovědi, někdy potlačení reakce, podobně jako v zobrazovacích studiích. Některé práce (Bentley *et al.*, 2003; Schlereth *et al.*, 2003; Bromm, 2004) popisují při bolestivé laserové i intraepidermální elektrické stimulaci naopak zdroj v zadní cingulární kůře, doposud považované za součást sítě pro prostorovou vizuální orientaci (Vogt *et al.*, 1996) nebo zaměření pozornosti a očekávání (Porro *et al.*, 2003). Nedávno Ploner *et al.* (2002) při stimulaci C vláken našli zdroj v rostrálním, emočním a limbickém, cingulu.

1.1.4.4 Ostatní oblasti

Výjimečně skalpové potenciály ukazovaly na aktivitu v zadní parietální kůře (Bentley *et al.*, 2001), meziotemporální kůře, případně amygdale (Valeriani *et al.*, 2000b; Inui *et al.*, 2003). Meziotemporální zdroje mohou při dané technice ovšem popisovat i generátory v přední inzule, které našel např. Garcia-Larrea (2002) a jsou podpořeny intracerebrálními daty. Lze shrnout, že přítomnost zdrojů v parietálních a temporálních oblastech nelze vyloučit ani potvrdit kvůli metodologickým omezením. Přítomnost hlubokých zdrojů je pravděpodobná, jak také ukazují zobrazovací studie, ale jejich dostatečnému průkazu brání opět principiální omezení analýzy povrchového EEG.

1.2 VLIV MOTORIKY A SOMATOSENZORICKÉHO DRÁŽDĚNÍ NA KOROVÉ PROJEVY BOLESTI

1.2.1 Interakce senzoričských systémů a motoriky

Hradlování periferních proprio- a exterosenzoričských signálů pohybem (motorický *gating*) je mechanismus fyziologicky podobný např. hradlování vizuálnímu při sakkadických očních pohybech (Adey a Noda, 1973) nebo sluchovému (Tapia *et al.*, 1987a). Jde tedy o obecný jev v senzoričských drahách. Pravděpodobně slouží k vyloučení

systematicky porušených vstupních informací během pohybů. V somatosenzorických kanálech se dá pozorovat např. obecně na zvýšení prahu dentální bolesti a tepelných senzoričeských prahů na ruce i nohu při tělesné zátěži (bicyklový ergometr) pravděpodobně mechanismem stresové analgézie (Kemppainen *et al.*, 1985). Polysegmentální efekt není přítomen u samostatné izometrické kontrakce svalů dolní končetiny, kdy dochází pouze k lokálnímu zvýšení tepelných prahů (Paalasmaa, 1991) a přechodnému zvýšení elektrotaktilních prahů citlivosti (Pertovaara *et al.*, 1992). Podobných výsledků se dosahuje při experimentech s kontrakcí žvýkacích svalů. Efekt izometrické kontrakce i žvýkacích pohybů na prahy citlivosti při nebolestivé stimulaci byl segmentální a přechodný (Kemppainen *et al.*, 1993) a slabší pro bolestivou stimulaci (Kemppainen *et al.*, 2001). Podobně dochází např. ke snížení pocíťované intenzity nebolestivé elektrické stimulace prstu během aktivního i pasivního fázického pohybu stejného prstu (ca o 10% při stimulaci na úrovni dvojnásobku senzoričeského prahu) nebo při současné elektrické nebolestivé stimulaci nervů na jiných prstech, slaběji při izometrické kontrakci vzdáleného svalu nebo při bolestivé elektrické stimulaci jiných prstů (Milne *et al.*, 1988). Podobně izometrická kontrakce svalů předloktí zvyšuje prahy citlivosti na slabé elektrické podněty (nepřímo úměrně vzdálenosti od místa kontrakce), ale nemá účinek na prahy tepelné citlivosti ani na prahy tepelné bolesti na předloktí (Feine *et al.*, 1990). Nahra a Plaghki (2003) pozorovali pouze segmentální vliv taktilní stimulace na bolestivé podněty. Poněkud v rozporu s předchozími tvrzeními o segmentálním působení izometrické kontrakce je studie Kosek *et al.* (2003), kteří našli zesílení prahů svalové tlakové bolesti kontralaterálně i extrasegmentálně při izometrické kontrakci různých svalů. Toto zesílení přetrvalo během celé kontrakce.

Dynamický pohyb vyvolává aktivaci v kontralaterální primární motorické kůře a premotorických oblastech: premotorické kůře (Brodmannova area 6) a mediální suplementární motorické kůře. Lze pozorovat i aktivace vyšších kognitivních oblastí (prefrontální kůra, presuplementární motorická kůra, zadní parietální kůra, cingulární kůra) provádějících přípravu a výběr pohybu, zodpovědných za pohybovou paměť a učení a plánování akcí (přehled viz Picard a Strick, 1996; Passingham *et al.*, 2004) a řízení komplexních pohybů (Haaland *et al.*, 2004). Statická (izometrická) kontrakce

vyvolává slabší aktivaci oproti dynamickému pohybu (Dettmers *et al.*, 1996a; Thickbroom *et al.*, 1998; Thickbroom *et al.*, 1999). Se zvyšující se silou kontrakce se rozšiřuje zóna aktivace v MI (Dettmers *et al.*, 1996b).

Oblasti, které se aktivují při bolesti, jsou částečně součástí motorických korových systémů, nebo jsou s nimi funkčně propojeny. Vzájemné propojení SI a MI oblastí (Shinoura *et al.*, 2005) a původ části pyramidové dráhy v SI (a SII) u zvířat (Toyoshima a Sakai, 1982; Miller, 1987; Galea a Darian-Smith, 1994) napovídají, že SI/MI je diferencovaný funkční celek. SII je aktivována při jednoduchých, ale více při složitých pohybech (Filippi *et al.*, 2004). Mediánové SEPy (P60, N100) v SMA jsou posíleny pohybem (Mima *et al.*, 1999). V SMA se u pacientů s chronickými fantomovými bolestmi po amputaci zvyšuje excitabilita (Dettmers *et al.*, 2001). MCC sousedí s SMA a části odpovídající BA 24 se říká motorická cingulární kůra; přehledné práce podali např. (Vogt *et al.*, 1992; Devinsky *et al.*, 1995; Picard a Strick, 1996; Kwan *et al.*, 2000; Vogt, 2005). Cingulární kůra se podílí na přípravě pohybu (výběr odpovědi), má projekce do motorických oblastí kůry i podkorových struktur a léze způsobí motorické výpadky. Navíc periferní bolestivá stimulace inhibuje primární motorickou kůru, jak je vidět na snížení EMG odpovědi při transkraniální magnetické stimulaci (Valeriani *et al.*, 1999b) a na potlačení korového 20Hz rytmu (Raj *et al.*, 2004). Při pohybu ovšem tato reakce nenastane (Svoboda *et al.*, 2004; Stancak *et al.*, 2005b). Stancak *et al.* (2005b) prokázali, že na rozdíl od nebolestivé stimulace vyvolává akutní bolestivá stimulace během izometrické kontrakce zvýšení excitability motorické kůry. Chronická bolest také mění excitabilitu motorické kůry (Hamzei *et al.*, 2002; Juottonen *et al.*, 2002; Schwenkreis *et al.*, 2003; Eisenberg *et al.*, 2005; Schwenkreis *et al.*, 2005).

Potlačení (hradlování, *gating*) evokovaných potenciálů pohybem bylo pozorováno již v počátku výzkumu evokovaných potenciálů od poloviny 60. let (Giblin, 1964; Broughton *et al.*, 1965; Coquery *et al.*, 1972). Lee a White (1974) naopak pozorovali posílení pozdní komponenty evokovaného potenciálu pohybem. Tato pozorování byla podpořena animálními studiemi s lemniskálním vedením při pohybu u koček (Ghez a Pisa, 1972; Coulter, 1974) a snímáním korových odpovědí (Papakostopoulos *et al.*, 1975); postcentrální odpověď byla snížena, zatímco precentrální zvýšena. Snížení SEP

ještě před vlastním pohybem pozorovali snad první Hazemann *et al.* (1975). Podrobný rozbor parametrů hradlování podali pak Rushton *et al.* (1981) a (Cohen a Starr, 1987). Postupně byly publikovány práce o hradlování bolestivých i nebolestivých podnětů s použitím EEG s vysokým rozlišením, MEG a zdrojové analýzy. Jejich závěry se dají shrnout takto:

1.2.1.1 Korové a podkorové komponenty

Pohybem jsou ve většině studií s povrchovým záznamem ovlivněny rané komponenty SEP (N20–P30 ms, primární komplex a P45–N55, tzv. sekundární komplex definovaný Rushtonem (1981). Komponenty, které vycházejí z podkorových struktur (lemniskální a thalamokortikální vlny P14–20) nebyly ovlivněny (Rauch *et al.*, 1985; Cohen a Starr, 1987; Cheron a Borenstein, 1987; Weerasinghe a Sedgwick, 1994). Potenciál změřený v Erbově bodě (Cohen a Starr, 1987) ani neurogram (Rushton *et al.*, 1981) nejsou pohybem ovlivněny, což prokazuje původ jevu v centrálním nervovém systému. Ovšem jedna práce našla nárůst vlny N9 somatosenzorického evokovaného potenciálu při izometrické kontrakci (Chuang *et al.*, 1999). Cohen a Starr (1985) usuzují ze selektivity hradlování pomocí vibrací svalu na SEPy vyvolané ze svalových aferent v porovnání s tlumivým efektem kontrakce svalu i na SEPy z kožních aferent na lokalizaci vlastního mechanismu hradlování pohybem v zadních rozích míšních, ovšem s nutnou korovou složkou v kontextu „vrátkové teorie“ (Melzack a Wall, 1965). Pokles thalamické komponenty byl nalezen ve studii s intracerebrálním snímáním (Insola *et al.*, 2004) a pokles lemniskálního přenosu u koček (Ghez a Pisa, 1972; Coulter, 1974). Spolu s korovými záznamy a dipólovými lokalizačními studiemi, které naopak neprokázaly pokles aktivity dipólu modelujícího *far field potential* (Valeriani *et al.*, 1999a), lze přijmout existenci korové komponenty motorického hradlování, jež doplňuje míšní mechanismy.

Centrifugální složku hradlování prokazuje také studie Cherona a Borensteina (1992) s představou pohybu, která způsobila *gating* raných frontálních komponent N30 a N23. Naopak pozorování pohybu způsobilo zesílení precentrální N30. Navíc poklesl výkon MEG v pásmu 20 Hz (Rossi *et al.*, 2002). Zde došlo k hradlování bez přísunu periferní aferentní informace.

1.2.1.2 Časový průběh

Gating nastává ještě před začátkem pohybu s EMG projevem (Shimazu *et al.*, 1999; Asanuma *et al.*, 2003; Wasaka *et al.*, 2003; Wasaka *et al.*, 2005a), to podporuje přítomnost centrifugálního vlivu přípravy pohybu na propio- a exterocepci. *Gating* je pozorovatelný až 1500 ms před pohybem (Wasaka *et al.*, 2003) a pokračuje ještě několik desítek milisekund po pohybu (Cohen a Starr, 1987; Morita *et al.*, 1998).

1.2.1.3 Korová lokalizace

Již prvotní studie (Cohen a Starr, 1987; Cheron a Borenstein, 1987) se snažily určit lokalizaci korové oblasti, v níž se hradlování nejvíce projevuje. Pozorovali výraznější ovlivnění precentrálních komponent (P22, N30, P45) oproti postcentrálním (N20, P27, P45). Ovšem lokalizační síla jejich studií je omezena malým počtem použitých elektrod. Dipólové lokalizační studie (Rossini *et al.*, 1999a; Valeriani *et al.*, 1999a) určily zdroj primárního komplexu do kontralaterální rolandické senzomotorické oblasti. Podobně lokalizace rozdílových potenciálů (Kristeva-Feige *et al.*, 1996) jejich zdroj klade do kontralaterální SI/MI. Kristeva-Feige *et al.* (1996) navíc prokázali, že komponenty s latencí <40 ms jsou lokalizovány více vpředu než komponenty pozdnější. Naopak Inoue *et al.* (2002) našli v MEG při pohybu doprovázejícím mediánovou stimulaci kromě hradlování v SI pokles aktivity v kontralaterální SII a nárůst v ipsilaterální SII oblasti. Nárůst aktivity v kontralaterální SII našli ovšem zase Huttunen *et al.* (1996).

1.2.1.4 Selektivita

Gating je nejlépe vyvolán pohybem svalu v blízkosti stimulace. Čím dále od stimulovaného místa, tím menší pokles SEP lze naměřit. Pohyb svalu kontralaterálně v některých pracích nevedl k hradlování (Cohen a Starr, 1987; Tapia *et al.*, 1987b; Nakata *et al.*, 2003). Morita *et al.* (1998) pozorovali pokles tibiálního SEP při začátku plantární flexe i dorziflexe ipsilaterální nohy. Při pohybu kontralaterální nohou pokles při začátku pohybu také pozorovali, ovšem výrazně menší. Příprava dynamického pohybu homologního kontralaterálního svalu má také drobný vliv na (tibiální) SEP, nejvíce na začátku období pozorovatelného potenciálu připravenosti (Wasaka *et al.*, 2005a). Při hodnocení zdrojů evokovaných polí zjistil Huttunen *et al.* (1996) zesílení

polí v SII při ipsilaterálním, a nikoli kontralaterálním pohybu. Podobně pohyb kontralaterální nohy nezměnil (na rozdíl od pohybu ipsilaterálního) evokovaná magnetická pole při stimulaci *n. tibialis* (Kakigi *et al.*, 1997).

1.2.1.5 Rychlost a síla pohybu

Stupeň poklesu SEP při pohybu je závislý na rychlosti pohybu, nikoli na vyvolané síle (Rushton *et al.*, 1981; Rauch *et al.*, 1985). Během přípravy pohybu Wasaka *et al.* (2005b) ovšem nedávno našli pokles SEP závislý na síle cílové volní kontrakce.

1.2.1.6 Druh pohybu

Dynamický pohyb způsobí větší pokles amplitudy SEP než statická svalová kontrakce. Podle Rushtona a Rothwella (1981) je podstatné, zdali je prováděn pohyb nebo ne, nikoli vlastní kontrakce svalu – i pasivní pohyb způsobí *gating*. Je možno tedy soudit na vliv kloubních aferentů na proces hradlování (periferní *gating*, centripetální mechanismus); navíc pokus s anestézií kloubu v této studii způsobil snížení interferenčního vlivu.

Další práce, které zkoumaly vliv izometrické svalové kontrakce na SEP, potvrdily fakt, že izometrická kontrakce je schopna vyvolat proces hradlování stejného typu jako fázický pohyb, ačkoli v menším měřítku (Huttunen a Homberg, 1991; Morita *et al.*, 1998; Klostermann *et al.*, 2001). Podrobně se izometrickou kontrakcí v několika pracích zabývali Gavrilenko a Gantchev. Nalezli pokles raných komponent (N20–P30, P30–N35) na konci dlouhodobé kontrakce a nárůst pozdních komponent (P45–N55, N55–P100) během první minuty kontrakce (Ganchev a Gavrilenko, 1990). Vliv pohybu na pozdní fáze SEP nebyl dříve zkoumán. Při experimentu, kdy izometrická fáze trvala pouze 3 s mezi fázemi dynamickými nenalezli rozdíl mezi SEP v klidu a v izometrické fázi (Gantchev *et al.*, 1994). Při měření hradlování na pravé a levé ruce našli odlišný vzorec odpovědi (Gavrilenko a Gantchev, 1992). Chuang *et al.* (1999) pozorovali při 75% maximální izometrické kontrakci pokles vlny N20. MEG studie helsinské skupiny používají již zdrojovou analýzu. V jedné studii našli Forss a Jousmäki (1998) pokles vlny P35m v SI a bilaterální nárůst v SII (latence ca 100 ms), zatímco v další (Lin *et al.*, 2000) pozorovali pouze nárůst oboustranné SII aktivity při izometrické kontrakci blízkých svalů (mediánová stimulace: svaly thenaru a *m. deltoideus l. sin.*) a oboustranný

pokles v SII při kontrakci vzdálených svalů (*m. masseter*, *m. tibialis ant. l. sin.*). Lze tedy shrnout, že izometrická kontrakce má menší a systematicky odlišný vliv na SEP než fázický pohyb.

Na vzniku hradlování SEP se tedy podílí jak centripetální mechanizmy (například mechanizmem okluze na polymodálních neuronech), tak centrifugální vlivy (dopředná inhibice). Motorický *gating* v SI pravděpodobně však nevychází přímo z MI, neboť stimulace motorické kůry nevede ke změně raných komponent SEP (Garcia-Larrea *et al.*, 1999).

1.2.2 Hradlování při bolesti

Obecný mechanismus hradlování (viz výše kap. 1.2.1) je aplikován i na nocisenzorický kanál přímo v zadním rohu míšním (Melzack a Wall, 1965). Nabízí se otázka, jaký je význam korového hradlování v nocicepci (Melzack, 1999). Bolestivá informace má vysokou prioritu, a proto se může zdát její potlačování během pohybu nedůležité až protismyslné. Rychlá bolest se ovšem svým charakterem podobá nebolestivé taktilní percepci – je lokalizovaná, časově omezená a navíc vede k okamžitým reflexním pohybům, je tedy vhodné, aby při cíleném pohybu byl její přenos potlačen. Přitom lze předpokládat, že podobné chování může být dosahováno podobnými neuronálními mechanizmy. Během pohybu může docházet na korové úrovni ke změně percepce pouze v některé z charakteristik bolestivého počítka (lokalizace, intenzita, nepříjemnost, ostrost, časový vývoj).

Psychofyzilogicky bylo prokázáno zvýšení prahů bolesti při blízké (Milne *et al.*, 1988; Feine *et al.*, 1990) a někdy i vzdálené, dokonce druhostranné, izometrické svalové kontrakci s poklesem efektu se vzdáleností kontrahovaného svalu od místa měření prahu bolesti (Kosek *et al.*, 1996; Kosek a Lundberg, 2003). Dále dochází ke zvýšení prahů dentální bolesti např. při tělesné zátěži (Kemppainen *et al.*, 1985; Paalasmaa, 1991) nebo pohybu čelisti (Kemppainen *et al.*, 2001).

1.2.2.1 Hradlování bolesti pohybem v EEG

První elektroencefalografický záznam interakce bolesti a pohybu, tedy hradlování bolestivých SEP (pain SEP, PSEP), provedli zřejmě opět Rushton *et al.* (1981), kteří při

zvyšování intenzity stimulace *n. medianus* dospěli ve dvou posledních krocích nad práh bolesti. Ovšem neporovnali výsledek s klidem, pouze ukázali, že není rozdíl mezi chováním primárního a sekundárního komplexu při přechodu do bolestivých hodnot stimulace, a proto vyloučili možnost vlivu pomalého vedení vlákny typu III (C vlákny) na sekundární komplex.

Kakigi *et al.* (Kakigi a Shibasaki, 1992; Kakigi *et al.*, 1993) použili dobře zavedenou metodu stimulace A δ vláken CO₂ laserem a hodnotili účinek vibrace, doteku, ochlazení a aktivních pohybů všech prstů (Kakigi a Shibasaki, 1992). Nalezli při vibraci a pohybu systematický nárůst latence komponent N1 a P1 s klidovou latencí 200 respektive 300 ms a dále pokles amplitudy komponenty P1. Navíc naměřili zvýšení prahů bolesti a reakční doby při těchto podmínkách. Jejich úvaha nemohla vyloučit jednoduché vrátkování v *substantia gelatinosa* zadního rohu míšního, ale prodloužení reakční doby a silnější hradlování druhé komponenty (P1) podle autorů podporuje přítomnost korového vlivu, navíc zvažovali vliv pozornosti. V navazující práci (Kakigi *et al.*, 1993) našli snížení P1 komponenty bolestivých SEP (PSEP, ca 350 ms) jak pohyby ipsilaterálními, tak pohyby kontralaterální ruky i obou nohou. Slabší pokles vyvolaly pasivní pohyby ipsilaterální nohy, zatímco představa pohybu ipsilaterální nohy *gating* nevyvolala. Tento efekt byl provázen nárůstem prahů bolesti pouze v případě ipsilaterálního pohybu. Výsledky vedou autory k tvrzení, že k vysvětlení heterotopické interakce nestačí „vratková“ teorie Melzacka a Walla (1965) a že většinový mechanismus hradlování PSEP je centrálního původu. K tomu diskutují a spíše vylučují možnost účasti *diffuse noxious inhibitory controls* (DNIC), systému vyvolávajícího polysegmentálně inhibici přenosu bolesti při působení jiného bolestivého podnětu (Roby-Brami *et al.*, 1987; De Broucker *et al.*, 1990). V nedávné době téma opět otevřeli Nakata *et al.* (2004) s pomocí lokalizace PSEP po laserové stimulaci při aktivních a pasivních pohybech. Ipsilaterální aktivní pohyb potlačil aktivitu v kontralaterální SI a SII. Kontralaterální aktivní pohyb potlačil aktivitu v kontralaterální SII a pasivní pohyb snížil aktivitu v kontralaterální SI. Latence zdroje v kontralaterální SII předcházela ipsilaterální SII a kontralaterální SI byla aktivní v podobném časovém úseku jako kontralaterální SII, což podporuje hypotézu paralelního zpracování v kontralaterální SI/SII.

Autoři diskutují periferní i centrální mechanismy pro *gating* v SI a centrální a pozornostní mechanismy pro *gating* v SII. Navíc vyvozují z rozporu se studii hodnotícími efekt pohybu na SII při nebolestivých podnětech (nárůst SEP; Huttunen *et al.*, 1996; Forss a Jousmäki, 1998; Lin *et al.*, 2000; Inoue *et al.*, 2002) odlišné chování SII při bolesti (pokles PSEP).

Senzoricko-motorické interakce se již v současné době používají k terapii bolesti při použití metody stimulace motorické kůry (MCS; Lindblom a Ottosson, 1957; Tsubokawa *et al.*, 1991a, b, 1993). PET studie prokázala, že MCS aktivuje korové i podkorové nociceptivní a antinociceptivní oblasti – především thalamus a pravděpodobně jeho působením dále cingulum, orbitofrontální kůru a kmen mozkový (Garcia-Larrea *et al.*, 1999).

1.2.3 Somatosenzorické interakce s bolestí

Jak vyplývá z vrátkové teorie přenosu bolesti v zadních rozích míšních (Melzack a Wall, 1965; Wall, 1978), způsobuje stimulace silných myelinizovaných aferentů A β presynaptickou inhibici *relay-cells* a tím vede k blokádě bolestivého přenosu. Tento jev je opakovaně potvrzován různými studii (hodnotícími SEP a SEF i subjektivní hodnocení bolesti) s vibrační stimulací svalů a kůže (Pantaleo *et al.*, 1986; Kakigi a Shibasaki, 1992; Hashimoto *et al.*, 1995; Kakigi a Watanabe, 1996; Ward *et al.*, 1996). Podobné výsledky dávají i měření jednotkové aktivity neuronů zadního rohu při vibraci (Salter a Henry, 1990; De Koninck a Henry, 1992) ukazující inhibici *wide-dynamic-range* i *nociceptive-specific* neuronů vibrací. Casey *et al.* (1993) prokázali segmentální úlevný účinek na tepelnou bolest pro tepelnou a elektrickou stimulaci. Ke zvýšení prahů citlivosti na prstu dochází i při současné opakované nebolestivé i bolestivé elektrické stimulaci na sousedních prstech (Milne *et al.*, 1988). Pouze Watanabe *et al.* (1999) nenalezli pokles bolestivých SEP ani subjektivní bolestivosti při vibraci, ale jen při extrasegmentální aplikaci tonické bolesti.

Apkarian *et al.* (1994) a Bolanowski *et al.* (2001) popsali inverzní vrátkování vibračního cití bolesti a vylučují pozornostní mechanismus tohoto jevu. Inverzní ovlivnění somatosenzoriky bolesti v somatosenzorické kůře dokládají studie SEP vyvolaných v oblasti zasažené tonickou bolestí (injekcí levoaskorbátu), kde autoři prokazují pokles

raných (postcentrální N20, P25, N33) a pozdních (P60, N75) komponent (Rossi *et al.*, 1998; Rossi *et al.*, 2003). Zároveň pozorovaný nárůst vlny N18 poukazuje na změněné vedení aferentních informací, jak naznačují i změny excitability míšních motoneuronů (Rossi *et al.*, 1999). Jiný experiment prokázal, že tonická bolest způsobuje inhibici parietální kůry (Le Pera *et al.*, 2000). Rozborem časové závislosti interakce bolestivých a nebolestivých stimulů dospěli Inui *et al.* (2006) k názoru, že k interakci dochází na korové úrovni.

Interakci bolesti a nebolestivé stimulace (vibrace) ve fMR zkoumali Longe *et al.* (2001) a našli pokles hodnocení intenzity bolesti i snížení aktivace inzuly, ACC i thalamu. Ovšem zaměření pozornosti na bolest opět aktivitu v bolest zpracujících oblastech zvýšilo. Pozornost je významnou složkou modulující zpracování bolesti v SII/inzule, jak prokazuje pokles fMR a PET aktivací nebo pokles aktivity zdrojů elektromagnetické aktivity při distrakci a naopak posílení při zaměření pozornosti na bolest (Mima *et al.*, 1998; Peyron *et al.*, 1999; Petrovic *et al.*, 2000; Yamasaki *et al.*, 2000; Nakamura *et al.*, 2002; Lorenz a Garcia-Larrea, 2003; Kulkarni *et al.*, 2005).

Elektrofyzilogické vyhodnocení účinnosti analgetických metod stimulace periferního i centrálního nervového systému nám může podat další informace o interakci bolestivé a nebolestivé stimulace.

Transkutánní elektrická nervová stimulace (*transcutaneous electrical nerve stimulation*, TENS, Wall a Sweet, 1967; Sluka a Walsh, 2003; Melzack *et al.*, 2006) se používá ve třech modifikacích – nízkofrekvenční (1–4 Hz), vysokofrekvenční (50–120 Hz) a akupunkturní (s nízkou frekvencí přerušovaná vysokofrekvenční stimulace). Používá se při akutních i chronických bolestech (bolest zubů, pooperační bolest, porodní bolesti, *angina pectoris* nebo revmatoidní artritida), ale klinické zkoušky její účinnosti nejsou jednoznačné. TENS zvyšuje tepelné diferenční prahy (Marchand *et al.*, 1991) a to bilaterálně (Eriksson *et al.*, 1985) a mění prahy bolesti (Francini *et al.*, 1981; Zoppi *et al.*, 1981; Marchand *et al.*, 1991). Dále ovlivňuje amplitudu LEP (Ellrich a Lamp, 2005) a SEP při bolesti (Chapman *et al.*, 1983; Kakigi a Watanabe, 1996; Hoshiyama a Kakigi, 2000)

Stimulace míšních provazců (*spinal cord stimulation*, SCS Shealy *et al.*, 1967; Hoppenstein, 1975; Krainick *et al.*, 1975; North *et al.*, 1993; Linderth a Meyerson, 2001) byla

zavedena na principu antidromního vrátkování bolesti. Je nejúčinnější proti periferní neuropatické bolesti a ischemické bolesti (syndrom komplexní regionální bolesti, diabetická polyneuropatie a poškození míšních kořenů a *angina pectoris*) (Gybels a Sweet, 1989; Meyerson a Linderoth, 2000; Simpson, 2004; Linderoth *et al.*, 2006).

TENS i SCS způsobuje depresi míšního nociceptivního RIII reflexu (vyvolaného bolestivým drážděním senzorigického nervu, Willer, 1977; Garcia-Larrea a Mauguiere, 1990), bez ovlivnění jiných reflexů. Primární místo účinku TENS i SCS na bolestivé dráždění je v dráze zadních provazců. TENS snižuje korové a kmenové nebolestivé SEP bez změny periferních nervových potenciálů (Nardone a Schieppati, 1989; Urasaki *et al.*, 1998), k interakci dochází pravděpodobně v zadních rozích a jádrech zadních provazců (Urasaki *et al.*, 1998; Garcia-Larrea *et al.*, 2000). Ovšem existují doklady i o vyšších supraspinálních vlivech (Bantli *et al.*, 1975; Lindblom a Meyerson, 1975; Oakley a Prager, 2002). Měření jednotkové aktivity u potkanů při periferní TENS (Wang *et al.*, 2004) prokázalo snížení nociceptivního přenosu ve ventrobazálním komplexu thalamu, v SI a ACC a naopak zvýšení aktivity v mediodorzálním thalamu, vysvětlované autory jako projev aktivace antinocicepčních mechanismů. Bolestivá TENS, pravděpodobně pomocí aktivace DNIC, má silné a dlouhodobé analgetické účinky (Danziger *et al.*, 1998).

Podobné informace přináší i výzkum akupunktury, ačkoli její analgetický účinek je stále málo vysvětlen a možných mechanismů je několik – od míšního vrátkového mechanismu přes stimulaci vegetativních regulačních oblastí a antinocicepčních opioidních struktur po výrazný *placebo* efekt (Melzack *et al.*, 2006). Elektroakupunktura je schopna diferencovaně v závislosti na frekvenci aktivovat kontralaterální SI, bilaterální SII/inzulu, kontralaterální MCC i kontralaterální MI a SMA (Zhang *et al.*, 2003a). Analgezie při chladové bolesti se projevila nárůstem BOLD signálu v bilaterální SII, mediální prefrontální kůře, a BA 32, pokles nastal v SI, BA 7 a MCC (BA 24) (Zhang *et al.*, 2003b). Interakce bolestivé stimulace a TENS nebyla zatím jinak podrobně zkoumána ani elektrofyziologicky, ani funkčními zobrazovacími metodami.

2 PROBLÉMY

2.1 MODULACE BOLESTI SVALOVOU KONTRAKCÍ V ZÁVISLOSTI NA STRANĚ KONTRAKCE

Bolestivé evokované potenciály jsou potlačeny pohybem (Kakigi a Shibasaki, 1992). Chronická bolest je provázena změnami excitability bilaterální motorické kůry (Dettmers *et al.*, 1996b; Liepert *et al.*, 2001; Hamzei *et al.*, 2002; Juottonen *et al.*, 2002; Schwenkreis *et al.*, 2003; Eisenberg *et al.*, 2005; Schwenkreis *et al.*, 2005), a stimulace motorické kůry ulevuje chronické bolesti (Tsubokawa *et al.*, 1991a; Nguyen *et al.*, 2000). U zdravých osob byla bolestivá laserová stimulace provázena poklesem amplitudy 20Hz oscilací v bilaterální MI (Raij *et al.*, 2004). Také EEG-EMG koherence při izometrické kontrakci je prodloužena bolestivou stimulací (více než nebolestivou) (Stancak *et al.*, 2005b). Prahy bolesti jsou ovlivněny svalovou kontrakcí nejen ve stejné lokalitě, ale i kontrakcí kontralaterálního svalu (Kakigi *et al.*, 1993; Kosek a Lundberg, 2003). Ovšem více studií ukazuje pouze lokalizovanou segmentální modulaci prahů citlivosti izometrickou kontrakcí bez efektu na prahy bolesti (Paalasmaa, 1991; Pertovaara *et al.*, 1992; Kempainen *et al.*, 2001). Pouze několik elektrofyziologických studií se zabývalo problémem vztahů mezi stimulovanou stranou a stranou izometrické svalové kontrakce vzhledem k interakci systémů motoriky a senzory (Cohen a Starr, 1987; Tapia *et al.*, 1987b; Gavrilenko a Gantchev, 1992; Morita *et al.*, 1998; Rossini *et al.*, 1999a) a systémů motoriky a percepce bolesti (Kakigi *et al.*, 1993; Nakata *et al.*, 2004). V nedávné studii Nakata *et al.* (2004) analyzovali neuromagnetická evokovaná pole vázaná na bolestivou laserovou stimulaci levé ruky během dynamických pohybů stimulované (levé) a nestimulované ruky. Neuromagnetická vyvolaná pole poklesla při pohybu v kontralaterální (pravé) SI a v oboustranné SII kůře. Pohyby nestimulované ruky byly spojeny pouze s poklesem kontralaterální aktivity v SII. Zobrazovací studie interakcí motorického systému s bolestí chybí.

V porovnání s dynamickým pohybem vyvolává statická svalová kontrakce relativně malé hemodynamické odpovědi v motorické kůře a SMA (Dettmers *et al.*, 1996a;

Thickbroom *et al.*, 1998; Thickbroom *et al.*, 1999). Podobně hradlování nebolestivých SEP izometrickou kontrakcí je slabší oproti dynamickému pohybu (Rushton *et al.*, 1981; Huttunen a Homberg, 1991; Gantchev *et al.*, 1994), což může být způsobeno slabším aferentním vstupem ze svalů při izometrické kontrakci nebo menším rekrutováním korových neuronů při řízení statické kontrakce. Na druhou stranu je izometrická kontrakce lépe standardizovatelná. Odlišné aktivační vzorce pozorované při dynamickém a statickém pohybu vedou k otázce, zda i v případě izometrické kontrakce ovlivní strana kontrakce diferencovaně zpracování (jednostranné) bolestivé informace zobrazené pomocí lokalizace zdrojů evokovaných potenciálů a pomocí fMR.

2.2 MODULACE ZPRACOVÁNÍ BOLESTI SOMATOSENZORICKOU STIMULACÍ

Repetitivní elektrická stimulace periferních nervů (PNS), známá také jako transkutánní elektrická nervová stimulace (TENS), se používá ke snížení akutní, zánětlivé nebo chronické neuropatické bolesti (Sluka a Walsh, 2003). Neurofyziologické mechanismy aktivované během TENS zahrnují segmentální a supraspinální mechanismy. Navrhuje se, že metody založené na PNS vedou ke snížení přenosu v neuronech zadního rohu míšního a v jádrech zadních provazců (Melzack a Wall, 1965; Urasaki *et al.*, 1998; Garcia-Larrea *et al.*, 2000). U lidí zvyšuje PNS neuronální aktivitu v mediálním thalamu a snižuje neuronální výboje v laterálním thalamu a somatosenzorické kůře (Wang *et al.*, 2004). Amplituda bolestivých korových potenciálů je snížena průběžnou repetitivní PNS (Chapman *et al.*, 1983; Kakigi a Watanabe, 1996; Hoshiyama a Kakigi, 2000; Ellrich a Lamp, 2005). TENS dále zvyšuje prahy bolesti (Francini *et al.*, 1981; Zoppi *et al.*, 1981; Marchand *et al.*, 1991) a snižuje subjektivní intenzitu bolesti (Ellrich a Lamp, 2005). Navíc i psychofyziologické parametry modulace bolesti segmentální taktilní stimulací naznačují převahu supraspinálních vlivů (Nahra a Plaghki, 2003). Dlouhodobé humorální, kmenovými opioidními strukturami zprostředkované, mechanismy TENS jsou dobře etablovány (Kalra *et al.*, 2001; přehled viz Sluka a Walsh, 2003). Nás zajímalo, zda dochází i ke krátkodobé přímé senzorní interakci a modulaci bolesti.

Několik multimodálních korových oblastí zpracovává jak nebolestivé, tak bolestivé vstupy. Například SII, inzula a SI vykazují aktivaci během taktilní i bolestivé stimulace

(Coghill *et al.*, 1994; Davis *et al.*, 1998; Gelnar *et al.*, 1999; Ibinson *et al.*, 2004). Další takové oblasti odpovídající na nociceptivní (Porro *et al.*, 2004; Apkarian *et al.*, 2005; Farrell *et al.*, 2005) i nebolestivé (Francis *et al.*, 2000; Golaszewski *et al.*, 2002; Porro *et al.*, 2004) somatosenzorické vstupy zahrnují premotorické oblasti, zadní parietální kůru, cingulární kůru a mozeček.

Pomocí fMR nedávno Longe *et al.* (2001) zkoumali mozkové aktivace vztahující se k souběhu bolesti a vibrace. Subjektivní míry bolesti a aktivace v inzule, přední cingulární kůře a thalamu poklesly při souběhu stimulů a pozornosti zaměřené na vibrační stimulus. Ovšem zaměření pozornosti zpět na bolest tento úlevný účinek vibrace eliminovalo. Změny mozkové aktivity byly také pozorovány při dlouhodobé elektrické stimulaci trojklaného nervu (Willoch *et al.*, 2003) a během elektroakupunktury (přehled viz Lewith *et al.*, 2005).

Výše zmíněné důkazy nás vedou k hypotéze, že analgetická akutní periferní nervová stimulace ovlivní antinocicepční systém mozku, zahrnující kmen (Behbehani, 1995; Petrovic *et al.*, 2004b; Tracey, 2005), prefrontální oblasti (Rolls, 2004; Petrovic *et al.*, 2005) a cingulární kůru (Devinsky *et al.*, 1995; Vogt, 2005). Jiné oblasti jako SI vykáží pravděpodobně díky poklesu nociceptivního přenosu na míšní úrovni při současné tepelné bolestivé a nebolestivé elektrické mediánové stimulace pokles aktivity. Abychom analyzovali funkční aktivace během současné PNS a bolesti, provedli jsme fMR experiment se skupinou zdravých osob vystavených vysokofrekvenční elektrické stimulaci pravého *n. medianus* a tepelné bolesti aplikované na pravý thenarový val. Předpokládáme, že oblasti zpracovávající interagující souběžné vstupy vykáží u kombinované stimulace vyšší aktivaci, než by odpovídalo lineární kombinaci aktivací získaných pro samotné jednotlivé stimulační modalitty.

3 CÍLE

- Analyzovat změny somatosenzorických evokovaných potenciálů vyvolaných stimulací pravé ruky během izometrické svalové kontrakce na ipsi- a kontralaterální ruce v závislosti na straně kontrakce — Experiment 1
- Prozkoumat změny fMR aktivací vyvolaných bolestivou stimulací pravé ruky při izometrické svalové kontrakce ipsi- a kontralaterální ruky v závislosti na straně kontrakce — Experiment 2
- Analyzovat vliv akutních účinků nebolestivé periferní stimulace na zpracování bolestivého dráždění v blízké lokalizaci pomocí fMR z hlediska přítomnosti korových a podkorových komponent antinocicepce — Experiment 3

4 METODIKA

4.1 EXPERIMENT 1

4.1.1 Osoby

Studie se zúčastnilo 12 osob ve věkovém rozmezí 20–26 let (průměr 22 let, SD 1,8). Byli to zdraví muži, pracovní, většinou VŠ studenti nebo zaměstnanci laboratoře. Před pokusem s nimi byl proveden krátký anamnestický rozhovor, zaměřený na neurologické potíže. Všichni byli seznámeni s průběhem pokusu a podepsali informovaný souhlas podle Helsinské deklarace. Průběh pokusu byl konzultován s Etickou komisí 3. LF UK. Pravorukost byla ověřena testem dominance ruky (Hand-Dominanztest – Steingrüber a Lienert, 1976).

4.1.2 Stimulace a procedury

4.1.2.1 Elektrická intraepidermální stimulace

Pro první studii jsme použili metodu intraepidermální elektrické stimulace upravené dle Beckera (2000) a původně Bromma (1984). Tenká tupá jehla z nemagnetické oceli zavedená do epidermální kapsy vytvořené za hygienických podmínek skalpelem nebo injekční jehlou na břišku distálního článku ukazováku tvořila anodu. Kontaktní plochu na zeslabeném konci jehly odhadujeme na $400 \mu\text{m}^2$. Jehla délky cca 4 cm a průměru 0,8 mm byla zavedena v plastové destičce upevněné na třetím prstu pravé ruky. Katodu tvořil stříbrný pásek také upevněný na plastové destičce tak, aby měl kontakt (s použitím vodivé pasty Elefix, Nihon Cohden, Japonsko) s proximálním článkem. Umístění stimulační elektrody na prstu je vidět na Obr. 1C.

Konstantně proudový obdélníkový pulz trval 0,2 ms, vrcholový proud byl nastaven podle individuálního prahu bolesti a prahu tolerance bolesti na 20% z rozdílu těchto hodnot nad práh bolesti. Pulzy přicházely v 1,8–2,2s intervalech a byly generovány bateriovým (stimulační napětí 140 V), počítačově řízeným stimulatorem (M&I, Praha, Česká republika). Pokusné osoby popisovaly charakter pulsu jako bodavou bolest nebo nepříjemné klepnutí a byly schopny snášet stimulaci po celou dobu pokusu.

4.1.2.2 Izometrická svalová kontrakce

Izometrická kontrakce svalů pravé i levé ruky použitá v první studii spočívala ve stisknutí palce proti ukazováku pravé nebo levé ruky. Byla standardizována upevněním gumového kroužku o průměru 1 cm, délce 1 cm a tloušťce stěny 1 mm na ukazovák (Obr. 1B). Stisknutí kroužku tak, aby se jeho stěny dotýkaly, vyžaduje sílu cca 5 N. Do této statické kontrakce jsou zapojeny svaly *m. interosseus dorsalis primus*, *m. flexor pollicis brevis*, *m. opponens pollicis*, *m. adductor pollicis* a *mm. flexores digitorum profundus et superficialis*.

4.1.2.3 Procedura

Osoby seděly v pohodlném křesle s opěrkou pro zátylek (Obr. 1D), ruce měly volně položené na podložce. Během měření měli probandi zavřené oči a byli instruováni udržovat uvolněný stav mysli. Měření se skládalo z pěti sekcí, mezi kterými byla krátká přestávka. Schéma pokusu je na Obr. 1A. Kvůli plánovanému srovnání s fMR experimentem (Experiment 2) se v každé sekci střídalo po 48 s pět období klidu a pět období aktivace, celý blok tak trval 480 s. Měření začínalo klidem. V každé sekci proběhly v pseudonáhodném pořadí všechny podmínky (v rámci celého experimentu balancovaně): 1) samotná bolestivá intraepidermální stimulace pravé ruky – *S*, 2) samotná kontrakce svalů pravé ruky – *P*, 3) samotná kontrakce svalů levé ruky – *L*, 4) kombinovaná stimulace pravé ruky a kontrakce pravé ruky – *SP*, 5) kombinovaná stimulace pravé ruky a kontrakce levé ruky – *SL*. Pokyny pro začátek a konec kontrakce byly podávány slovně pomocí interkomu příkazy: „pravá!“, „levá!“ a „stop!“.

4.1.3 Snímání dat

4.1.3.1 EEG

Elektroencefalografický záznam byl pořízen 120kanálovým zesilovačem BrainScope (M&I Praha, Česká republika). Povrchové EEG bylo monopólně snímáno 111 skalpovými chloridostříbrnými Ag/AgCl elektrodami s rozestupy cca 2,5 cm z celého povrchu skalpu. Polohu elektrod jsme digitalizovali přístrojem Isotrak II (*Polhemus Navigation Inc.*, Colchester, USA). Impedance elektrod vůči referenční elektrodě na čele

byla při použití vodivé pasty Elefix nižší než 10 k Ω . Filtrovaný signál (pásmová propust 0,015-200 Hz) byl vzorkován s frekvencí 1024 Hz.

4.1.3.2 Další signály

Pro kontrolu artefaktů jsme snímali bipolární vertikální a horizontální elektrookulogram z pravého oka a pro posouzení stability izometrické svalové kontrakce povrchový elektromyogram ze svalů thenaru (*m. opponens pollicis* – MOR, MOL) a *m. interosseus dorsalis I* – MIR, MIL. Poslední písmeno zkratky vyjadřuje pravou nebo levou stranu.

4.1.3.3 Subjektivní hodnocení bolesti

K Experimentu 1 a 2 jsme na odlišném vzorku 12 osob (medián věku 24, rozmezí 21–47 let) změřili subjektivní hodnocení intenzity bolesti. V 15 blocích délky cca 30 s jsme podávali stejné bolestivé podněty jako v Experimentu 1 (viz kap. 4.1.2.1 s intenzitou podle individuálních prahů). Ve třetině bloků prováděl proband standardizovanou izometrickou svalovou kontrakci (viz kap. 4.1.2.2) pravé ruky a ve třetině kontrakci levé ruky. Po každém bloku ohodnotil proband bolestivost elektrického podnětu na vizuální analogové škále délky 15 cm označené na koncích „nebolí“ a „maximální představitelná bolest“. Normalizovaná individuální data byla analyzována pomocí analýzy rozptylu (ANOVA) pro opakovaná měření.

4.1.4 Analýza dat

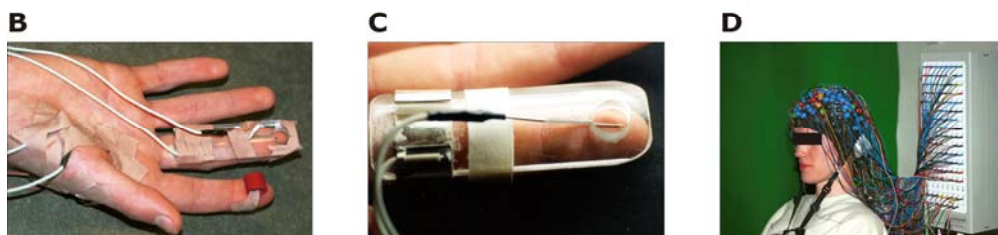
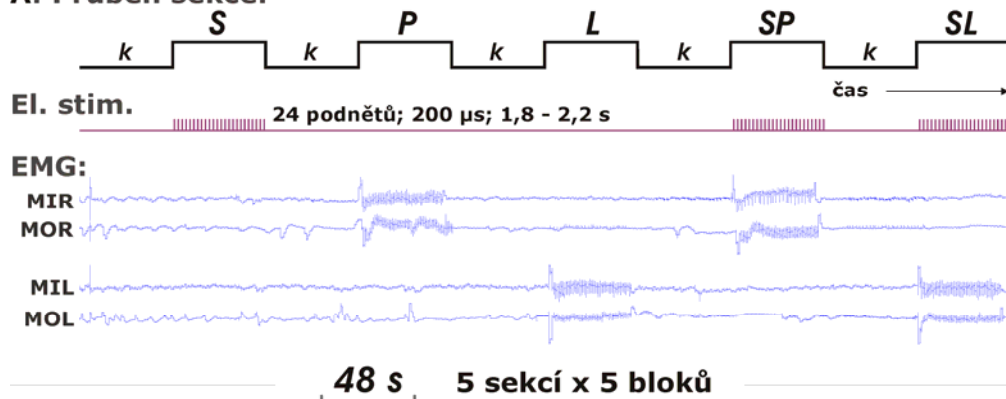
4.1.4.1 EEG a EMG

Z originálních dat byly s pomocí software vyvinutého k měřicímu zařízení BrainScope vytvořeny 1,75s úseky (0,5 s před podnětem), které byly zkontrolovány na přítomnost očních a svalových artefaktů. Úseky se stabilním EMG v příslušných svalech (nebo bez kontrakce v případě podmínky S) byly zprůměrovány v rámci jednotlivých podmínek (S, SP, SL). Získali jsme tedy podmínkové evokované potenciály. Zprůměrováním přes všechny podmínky jsme spočetli *grand average* data (globální průměr). Průměrný počet opakování v jedné podmínce u jedné osoby byl průměrně 99 (SD 16). Pro další analýzu jsme dále zprůměrovali 3D koordináty elektrod, vztažené relativně vůči 3 referenčním bodům (*nasion*, pravý a levý preaurikulární bod). Lokalizace zdrojů

evokovaných potenciálů proběhla v programu *Brain Electrical Source Analysis* (BESA, Megis GmbH, Mnichov, Německo).

Potenciály byly filtrovány v pásmu 1–40 Hz. Pro lokalizaci *grand average* dat byl použit čtyřvrstvý elipsoidový model, jehož parametry byly následující: relativní vodivost mozku 0,330, skalpu 0,330, lebky 0,042 a mozkomíšního moku 1,00. Rozměry elipsoidu byly odvozeny z průměrných poloh elektrod pro *grand average* model a z individuálních poloh elektrod pro individuální modely. Zdrojový *grand average model* jsme vytvořili pomocí sekvenční metody (Scherg, 1992; Hoechstetter *et al.*, 2000; Hoechstetter *et al.*, 2001; Stancak *et al.*, 2002; Thees *et al.*, 2003; Handy, 2005) podle vrcholů v *global field power* postupně od raných k pozdním komponentám vždy v časovém okně odpovídajícím náběžné hraně komponenty. Kriteriem výběru zdrojového modelu byla nízká reziduální variance (konečná hodnota 2,5 %), anatomická plauzibilita a co nejmenší nutný počet zdrojů. V závěru byla stabilita modelu ověřena fitováním dat v hodnoceném intervalu 0–400 ms. Model byl stabilní pro jednotlivé podmínkové evokované potenciály. Reziduální variance byla pro bolestivou stimulaci 2,29%, stimulaci s pravostrannou kontrakcí 2,11% a stimulaci s levostrannou kontrakcí 2,31%.

Individuální zdrojové průběhy v *grand average* modelu spočtené pro jednotlivé podmínky jsme dále zpracovali metodou *bootstrap* BC_a (Efron a Tibshirani, 1993). Tato neparametrická metoda odhadu variability dat je výhodná, neboť hodnotí celý poststimulační interval a vyhýbá se problému chyby II. druhu i problému opakovaných měření. Byla použita v několika pracích (Hoechstetter *et al.*, 2001; Stancak *et al.*, 2005a). Pro regionální zdroje jsme ze tří ortogonálních komponent vypočetli hodnotu *root mean square*. Dále jsme získali rozdílové zdrojové průběhy mezi kombinovanými podmínkami a samotnou stimulací i mezi nimi navzájem (*SP – S*, *SL – S*, a *SP – SL*). BC_a metodou spočtené 95% konfidenční intervaly individuálních rozdílových průběhů pro jednotlivá porovnání podmínek posloužily k určení časových úseků, ve kterých se jednotlivé podmínky lišily (konfidenční interval neobsahoval nulu).

A: Průběh sekce:

Obr. 1: Schéma Experimentu 1.

A, průběh jedné modelové sekce a zázornění bolestivé elektrické stimulace a změřeného EMG z pravé a levé ruky. *S*, *P*, *L*, *SP*, *SL*: jednotlivé podmínky (viz text), *k*: klid, *MIR*, *MOR*, *MIL*, *MOL*: svaly z nichž bylo snímáno EMG (viz text). B, pohled na stimulační elektrodu, gumový kroužek a EMG snímací elektrody na pravé ruce. C, detail umístění stimulační jehlové elektrody. D, celkový pohled na 111 snímacích elektrod na hlavě pokusné osoby.

Elektromyogramy ze svalů podílejících se na izometrické kontrakci jsme porovnali mezi podmínkami, abychom vyloučili nestejnou sílu kontrakce při současné bolestivé stimulaci. Zprůměrované směrodatné odchylky EMG v 1,75s úsecích ze čtyř svodů (2 z pravé a 2 z levé ruky) pro jednotlivé osoby byly porovnány mezi podmínkami *P* vs. *SP* a *L* vs. *SL* a mezi podmínkami s kontrakcí pravé a levé ruky pomocí analýzy variance pro opakovaná měření a pomocí *post hoc* testů.

4.2 EXPERIMENT 2

4.2.1 Osoby

Studie se celkem zúčastnilo 13 osob ve věkovém rozmezí 20–26 let (průměr 22 let, SD 1,8). Kromě jedné osoby šlo o totožné probandy, kteří se zúčastnili Experimentu 1. Před pokusem byly vyloučeny kontraindikace MR vyšetření a neurologická onemocnění. Společně pro Experiment 1 i 2 byli všichni seznámeni s průběhem pokusu a podepsali informovaný souhlas podle Helsinské deklarace. Průběh pokusu byl odsouhlasen Etickou komisí 3. LF UK. Pravorukost byla ověřena testem dominance ruky (Hand-Dominanztest – Steingrüber a Lienert, 1976).

4.2.2 Stimulace a procedury

Bolestivá stimulace i izometrická svalová kontrakce byla provedena stejným způsobem jako v Experimentu 1 (viz kap. 4.1.2, Obr. 1A–C). Posloupnost podmínek byla u opakovaných vyšetření totožná s Experimentem 1.

4.2.2.1 Procedura

Měření se skládalo z pěti sekcí, mezi kterými byla krátká přestávka (cca 5 min), daná technickými podmínkami. V každé sekci se střídalo pět období klidu a pět období aktivace po 48 s, celý blok tak trval 480 s. Měření začínalo klidem. Během každé sekce proběhly v pseudonáhodném pořadí (stejném jako v Experimentu 1) všechny podmínky: 1) samotná bolestivá intraepidermální stimulace pravé ruky (*S*), 2) samotná svalová kontrakce pravé ruky (*P*), 3) samotná svalová kontrakce levé ruky (*L*), 4) kombinovaná stimulace pravé ruky a kontrakce pravé ruky (*SP*), 5) kombinovaná stimulace pravé ruky a kontrakce levé ruky (*SL*).

4.2.3 Snímání fMR dat

Ke snímání dat pro zpracování metodou funkční magnetické rezonance jsme měli k dispozici 1,5T přístroj Siemens Magnetom Vision (Siemens, Erlangen, Německo) v IKEM Praha. Pokusná osoba ležela bez pohybu se zavřenýma očima v tunelu magnetu přičemž poloha hlavy byla zajištěna přítlačnými polštářky na uších, které zároveň snižovaly hluk vydávaný strojem. Homogenita magnetického pole byla optimalizo-

vána automaticky. S použitím objemové hlavové cívky jsme u každé osoby nasnímali funkční data v pěti sekcích a následně anatomický scan s vysokým rozlišením. Anatomický obraz sloužil pro lokalizaci získaných fMR aktivací a pro lokalizaci dipólů v analýze evokovaných potenciálů.

Pro fMR jsme použili gradientní echoplanární sekvenci (EPI) s parametry:

TR	6 s
TE	60 ms
<i>flip angle</i>	90°
zorné pole	19,2×19,2 cm ²
velikost matice	64×64
rozlišení v rovině	3×3 mm ²
počet řezů	40 axiálních řezů po 3 mm
tloušťka řezu	3 mm
velikost voxelu	3×3×3 mm ³

Parametry *fast low-angle shot* (FLASH) sekvence pro změření anatomického obrazu s vysokým rozlišením byly následující:

TR	25 ms
TE	6 ms
<i>flip angle</i>	20°
zorné pole	25,6× 25,6cm ²
velikost matice	256×256 pixelů
počet řezů	180 sagitálních řezů
tloušťka řezu	1 mm
velikost voxelu	1×1×1 mm ³

V každé z pěti sekcí bylo nasnímáno 82 EPI objemů, klid s aktivačními podmínkami se střídá po 8 objemech (5 cyklů klid-aktive v jedné sekci). První dva objemy nebyly analyzovány, neboť MR signál nebyl ještě ve stacionárním stavu.

4.2.4 Analýza dat

Primární data ve formátu NEMA byla konvertována do formátu ANALYZE. Následná analýza probíhala pomocí softwarového balíku SPM2 (*Functional Imaging Laboratory, Wellcome Department of Imaging Neuroscience, Institute of Neurology, University College London*). Základní principy jsou popsány v knize Human Brain Function (Frac-kowiak, 2004). Průběh předzpracování byl následující. Provedli jsme automatické

odstranění pohybových artefaktů (realignment), a odstranění nelineárních efektů pohybu (unwarping). Data byla automaticky koregistrována k prvnímu objemu pomocí robustní afinní transformace založené na hodnocení posunu těžiště. Vizuální kontrolou časových průběhů posunů těžiště bylo zkontrolováno, že nedošlo k výrazným pohybovým artefaktům. Funkční i anatomické obrazy byly normalizovány pomocí afinní transformace s 12 parametry a dále pomocí 16 iterací nelineárních transformací, založených na $7 \times 9 \times 7$ bázových funkcích v trojrozměrném prostoru pomocí templátu ICBM152 T1 (MNI), který se přibližuje Talairachovu a Tournouxovu (1988) souřadnicovému systému. K popisu maxim shluků jsou výsledné MNI souřadnice transformovány na Talairachovské pomocí konverzního programu (<http://www.mrcbu.cam.ac.uk/Imaging/Common/mnispac.html>; Brett *et al.*, 2002). V dalším kroku byly obrazy hlazeny symetrickým gaussovským kernelem (8 mm šířka v polovině maxima – FWHM).

Takto upravená funkční data vstoupila do obecného lineárního modelu (Friston *et al.*, 1990; Friston *et al.*, 1991; Friston *et al.*, 1994a; Friston *et al.*, 1994b; Friston *et al.*, 1995; Worsley a Friston, 1995) v programu SPM2. Pomocí pravoúhlé dvouúrovňové funkce konvolované s předpokládanou funkcí hemodynamické odpovědi (HRF) jsme modelovali separátně jednotlivé stimulační podmínky (*S*, *P*, *L*, *SP*, *SL*) v jednotlivých sekcích. Časové filtrování odstraňující pomalé fyziologické oscilace nebylo použito pro dlouhé intervaly mezi opakováním jednoho typu podmínky. Každá sekce byla modelována samostatně, neboť začínala novým startem měřicí sekvence a technické podmínky, ovlivňující především průměrnou hodnotu signálu, se liší (zahřívání cívek magnetu a pod.). Klid nebyl modelován, neboť naší otázkou bylo určení relativních vztahů mezi jednotlivými podmínkami. Přidáním konstantního regresoru jsme dosáhli korekce na průměr jednotlivých sekcí. V analýze prvního stupně jsme pro každou osobu vypočetli mapy kontrastů pro jednotlivé podmínky (*S*, *P*, *L*, *SP*, *SL*) sečtené přes sekce. Kontrasty získané v prvním stupni vstoupily do analýzy smíšených efektů (ANOVA) ve druhém stupni. Odhadli jsme skupinové efekty jednotlivých kontrastů (*S*, *P*, *L*, *SP*, *SL*) a jejich interakci pozitivní ($S + P$ (resp. L) < SP (resp. SL)) a negativní ($S + P$ (resp. L) > SP (resp. SL)). Pozitivní (resp. negativní) interakce byla definována jako aktivace (β hodnota) v kombinované podmínce vyšší (resp. nižší) než lineární

kombinace aktivací (β hodnot) při samotné bolestivé stimulaci a svalové kontrakci příslušné ruky. Váhy jednotlivých jednoduchých kontrastů použité pro pozitivní interakci byly $-1, -1$ a 2 (bolestivá stimulace, kontrakce a jejich kombinace) a pro negativní interakci $1, 1, -2$. Pro prahování výsledných statistických parametrických map z analýzy druhého stupně jsme použili hodnotu $p < 0,001$, bez korekce na opakovaná měření s prostorovým prahem 10 souvislých voxelů pro jednoduché i interakční kontrasty. Prahované mapy byly přeloženy přes anatomický obraz mozku, získaný jako průměr normalizovaných anatomických obrazů jednotlivých osob. K určení anatomické lokalizace aktivačních shluků jsme použili cytoarchitektonické mapy v doplňku pro SPM2 (ANATOMY toolbox, Eickhoff *et al.*, 2005), atlas Talairacha a Tournouxe (Talairach a Tournoux, 1988) a doplněk k SPM2 TSU (http://www.ihb.spb.ru/~pet_lab/). Doplněk ANATOMY jsme také použili pro kvantifikaci BOLD efektu v jednotlivých podmínkách ve vybraných oblastech zájmu, které vykázaly statisticky významnou interakci. Relativní nárůst BOLD signálu v jednotlivých podmínkách byl počítán jako průměr odpovědi všech signifikantních voxelů.

4.2.5 Funkční konektivita

K upřesnění vztahů mezi jednotlivými oblastmi vykazujícími interakci při svalové kontrakci pravé ruky, která vykazovala komplexnější změny, jsme kvantifikovali funkční konektivitu. Vypočetli jsme korelační matici mezi aktivacemi (hodnoty kontrastu z individuálního modelu jednotlivých osob zprůměrované přes voxely) v oblastech, které vykázaly na hladině $p < 0,001$ při prostorovém kritériu $k > 10$ voxelů signifikantní pozitivní nebo negativní interakci. Tyto oblasti jsou popsány ve výsledkové části (5.2.1.4) a jsou ukázány na Obr. 4 respektive Obr. 5. Toto jsme provedli pro data ze tří podmínek: *S*, *P*, *SP* a výsledky vyjádřili v grafické formě jako funkční mapu. Vzhledem k použité metodě je potřeba upozornit, že jde o skupinovou korelační analýzu nezohledňující hemodynamické zpoždění mezi oblastmi, která nevyjadřuje kauzalitu propojení mezi oblastmi.

4.3 EXPERIMENT 3

4.3.1 Osoby

Studie se celkem zúčastnilo 12 osob ve věkovém rozmezí 20–46 let (medián 25 let, průměr 27 let, SD 7,14 roku). Všichni byli zdraví muži, praváci, většinou vysokoškolské studenti nebo zaměstnanci laboratoře. Po krátkém rozhovoru, zaměřeném na neurologické potíže a kontraindikace MR vyšetření, byli všichni seznámeni s průběhem pokusu a podepsali informovaný souhlas podle Helsinské deklarace. Průběh pokusu byl odsouhlasen Etickou komisí 3. LF UK. Pravorukost byla ověřena testem dominance ruky (Hand-Dominanztest – Steingrüber a Lienert, 1976).

4.3.2 Stimulace a procedury

4.3.2.1 Tepelná bolestivá stimulace

V Experimentu 3 byla bolest vyvolávána lokálním působením tepla pomocí přístroje TSA-II (firma Medoc, Ramat Yishai, Izrael). Přenos tepla na pravý thenar zajišťovala thermoda $3 \times 3 \text{ cm}^2$ obsahující Peltierův element, umožňující chlazení i zahřívání maximální rychlostí až $10^\circ\text{C}\cdot\text{s}^{-1}$. Celková délka tepelné sekvence byla ca 36 s. Nejprve teplota stoupla s rychlostí $10^\circ\text{C}\cdot\text{s}^{-1}$ z adaptační klidové teploty 32°C na teplotu 43°C . Z této teploty pak kolísala sinusově těsně nad práh bolesti a zpět s konstantní rychlostí nárůstu i poklesu opět $10^\circ\text{C}\cdot\text{s}^{-1}$, počet oscilací byl 13. Maximální dosažená teplota (průměr $48,03^\circ\text{C}$, S.D. $1,28^\circ\text{C}$) byla stanovena podle předem změřeného prahu bolesti a subjektivní tolerance celé pulzové sekvence. Na maximální teplotě setrval puls proměnlivou dobu (průměr 1,12 s, SD 0,25), kvůli dodržení celkové délky sekvence 36 s při jejích různých hodnotách. Průměrná celková délka pulzu byla 2,68 s (SD 0,13 s). Sekvence končila poklesem teploty na klidovou hodnotu 32°C . Vyvolaný počitek bolesti byl silný, ovšem bez nebezpečí poškození tkáně (Kwan *et al.*, 2000; Mauderli *et al.*, 2003).

4.3.2.2 Elektrická mediánová stimulace

Druhým typem podnětu ve druhé studii byla vysokofrekvenční mediánová stimulace na pravém zápěstí. Použili jsme bateriový, počítačem řízený elektrický stimulátor, ke kterému byly dlouhým vedením připojeny zlacené stříbrné kalíškové elektrody

(katoda proximálně), upevněné náplastí s použitím vodivé pasty (Nihon Kohden). Krátké (0,2 ms) pulzy přicházely s frekvencí 100 Hz. Jejich intenzita (vrcholový proud) byla nastavena do horní poloviny intervalu práh citlivosti – motorický práh změřených předem pro jednotlivé pulzy (1 Hz). Tato intenzita nevyvolávala spastickou kontrakci dlaňových svalů ani jiné nepříjemné počítky. U některých osob se vyskytlo před vlastním měřením jemné pálení v místě elektrod, které odeznělo. Přesným umístěním elektrod jsme se snažili docílit, aby vyvolané parestézie byly lokalizovány na thenaru pod thermidou tepelného stimulatoru. U některých osob parestézie vyzařovaly i do 1.-3. prstu ruky.

4.3.2.3 Procedura

Měření se skládalo ze tří sekcí, mezi kterými byla krátká přestávka (cca 5 min), daná technickými podmínkami. V každé sekci se střídalo 12 období klidu a aktivace po 36 s, celý blok tak trval 864 s. Měření začalo obdobím klidu. V každé sekci proběhly v pseudonáhodném pořadí čtyřikrát všechny podmínky (v rámci celého experimentu vyváženě): 1) samotná bolestivá tepelná stimulace pravého thenaru – *T*, 2) samotná elektrická mediánová stimulace – *E*, 3) kombinovaná bolestivá a nebolestivá stimulace – *I*.

4.3.3 Snímání fMR dat

Měřicí procedura byla stejná jako u Experimentu 1, pouze byla použita rychlejší gradientní echoplanární sekvence s parametry:

TR	4,5 s
TE	54 ms
<i>flip angle</i>	90°
zorné pole	19,2×19.2 cm ²
velikost matice	64×64
rozlišení v rovině	3×3 mm ²
počet řezů	40 axiálních řezů po 3 mm
tloušťka řezu	3 mm
velikost voxelu	3×3×3 mm ³

Parametry *fast low-angle shot* (FLASH) sekvence pro změření anatomického obrazu s vysokým rozlišením byly stejné jako u Experimentu 2.

Každá ze tří sekcí zahrnovala 194 EPI objemů, klid se s aktivačními podmínkami střídalo po 8 objemech. První dva objemy nebyly analyzovány.

4.3.4 Analýza dat

Zpracování dat bylo provedeno analogicky Experimentu 2 (viz kap. 4.2.4). Parametr gaussovského kernelu pro hlazení (FWHM) byl 10 mm. Dolní propust časového filtru, odstraňujícího pomalé fyziologické kolísání signálu, byla nastavena na 256 s, přibližně čtyřnásobek délky periody klid-aktivace.

V analýze prvního stupně jsme vypočetli pro každou osobu mapy kontrastů pro jednotlivé podmínky (E , T , I) modelované *box-car* funkcemi konvolvanými s HRF a sečtené přes sekce. Tyto kontrasty vstoupily do analýzy variance ve druhém stupni. Výsledné statistické mapy skupinových efektů jednotlivých kontrastů (E , T , I) a jejich interakce pozitivní ($E + T < 2 \cdot I$) a negativní ($E + T > 2 \cdot I$) byly prahovány hodnotou $p < 0,0001$ bez korekce na opakovaná měření s prostorovým prahem 10 souvislých voxelů pro jednoduché kontrasty a $p < 0,001$ bez korekce s prostorovým prahem deset souvislých voxelů pro interakční kontrasty. Prahované mapy byly překryty přes zprůměrované normalizované individuální anatomické obrazy mozku. K anatomické lokalizaci aktivačních shluků jsme použili doplněk pro SPM2 (ANATOMY toolbox, Eickhoff *et al.*, 2005), TSU (http://www.ihb.spb.ru/~pet_lab/) a atlas Talairacha a Tournouxe (Talairach a Tournoux, 1988). Kvantifikace průměrné změny BOLD signálu v oblastech signifikantní interakce jsme vyhodnotili pomocí doplňku ANATOMY.

4.3.5 Subjektivní míry

Abychom mohli zhodnotit analgetický účinek periferní nervové stimulace na tepelnou bolest v našem paradigmatu, provedli jsme doplňující experiment na dalších devíti dobrovolnících s použitím odpovídajících stimulačních parametrů jako ve fMR studii. Blok stimulace trval 30 s a každá z podmínek (E , T , I) byla zopakována pětkrát v pseudonáhodném pořadí. Osoby hodnotily intenzitu a nepříjemnost bolesti na deseticentimetrové vizuální analogové škále po každém bloku s bolestivou stimulací. Výsledky byly zhodnoceny analýzou variance pro opakovaná měření v programu Statistica (StatSoft Inc. Tulsa, USA).

4.4 VŠEOBECNÉ POZNÁMKY

Použití pojmů kontralaterální a ipsilaterální je vždy vztaženo k místu bolestivé stimulace (ve všech případech na pravé ruce), tedy ipsilaterální je strana pravá a kontralaterální je levá.

Stereotaktické souřadnice jsou uváděny podle atlasu Talairacha a Tournoux (1988) v milimetrech. Osa x roste zleva doprava, osa y zezadu dopředu a osa z zespodu nahoru. Střed je v průsečíku střední roviny a přední komisury.

K podrobnější kategorizaci korových oblastí je použita cytoarchitektonická mapa podle Brodmanna (Brodmann, 1909). Používám zkratku BA, Brodmann area.

5 VÝSLEDKY

5.1 EXPERIMENT 1 – ANALÝZA ZDROJŮ EEG PŘI BOLESTI PROVÁZENÉ STEJNOSTRANNOU A NESTEJNOSTRANNOU IZOMETRICKOU SVALOVOU KONTRAKCÍ

Obr. 2 ukazuje polohu zdrojů a zdrojové průběhy *grand average* modelu. Dva zdroje byly umístěny v primární somatosenzorické kůře kontralaterálně ke stimulované ruce. Přední zdroj (dále nazývaný přední SI; talairachovské koordináty v mm [-44, -33, 51], BA 2) vrcholil 75 ms po stimulu a zadní zdroj (dále označovaný jako zadní SI, [-43, -35, 38], v hloubi postcentrální rýhy) měl vrchol ve 105. ms. Dva regionální zdroje se umístily do pravé a levé parasylyvijské kůry, odpovídající SII (SII_L, [-44, -12, 17], vrchol při 84 ms; SII_R, [51, -15, 16], vrchol ve 130 ms). Regionální zdroje modelují aktivitu z relativně široké oblasti (Scherg, 1992) frontoparietálního operkula a pravděpodobně i z inzuly. Jeden ekvivalentní zdrojový dipól s vrcholy ve 175 ms a 255 ms se lokalizoval do cingulárního sulku v oblasti zadní části přední cingulární kůry případně střední cingulární kůře (dále zkracován ACC, [4, -19, 48], BA 24/6). Konečně se jeden zdroj s vrcholovou latencí 163 ms lokalizoval do prekuneu, případně zadní cingulární kůry (PCC, [9, -59, 20], BA 23/31).

Průměrné zdrojové průběhy s vyznačenými intervaly statisticky významných rozdílů mezi podmínkami (deviace 95% konfidenčního intervalu od nuly) ukazuje pro pravou (A) a levou (B) ruku Obr. 3. Kontrakce svalů ipsilaterální (pravé) ruky byla provázena statisticky významným poklesem amplitudy zdrojových dipólů v předním (82–103 ms) i zadním (94–128 ms) SI zdroji. Při použití plochy pod křivkou jako měřítka amplitudy zdroje, reprezentovaly tyto poklesy 71 % a 68 % amplitudy v podmínce S v předním respektive zadním SI zdroji. Ipsilaterální svalová kontrakce byla navíc asociována s významným nárůstem aktivity zdrojů v SII_L (144–163 ms; 133 % S) a PCC (157–172 ms; 131 % S).

Kontrakce svalů kontralaterální (levé) ruky způsobila pokles amplitudy v obou SII zdrojích (SII_L: 66–115 ms; 76 % S; SII_R: 109–170 ms; 72 % S), v předním SI zdroji

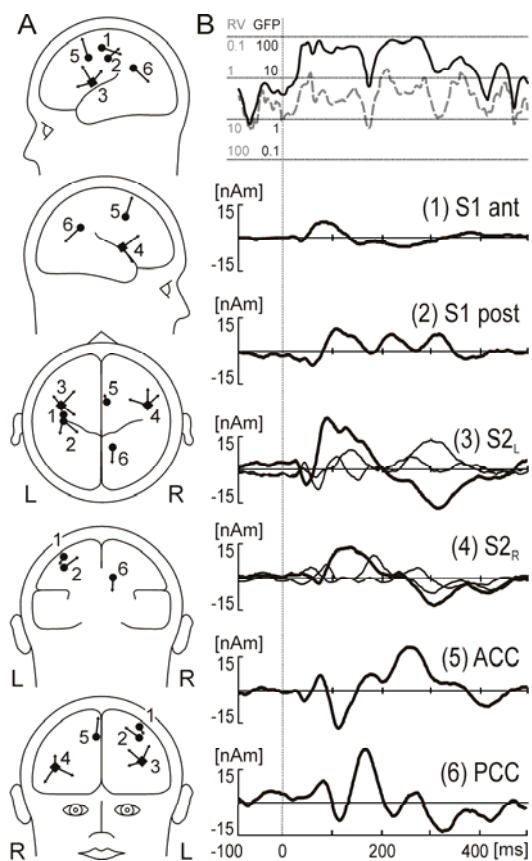
(92–105 ms; 73 % S) i v zadním SI zdroji (105–122 ms; 70 % S) a navíc v pozdní komponentě dipólu v ACC (240–281 ms; 78 % S).

V testu hodnotícím rozdíl mezi efektem kontrakce svalů pravé ruky oproti kontrakci ruky levé na PSEP (pain-SEP) jsme bootstrap analýzou hodnotili rozdílové zdrojové průběhy *SP* – *SL*. Přední zdroj v SI byl významně menší při ipsilaterální než při kontralaterální svalové kontrakci (51–73 ms). Amplitudy zdrojů SII_L a SII_R byly významně menší během kontralaterální kontrakce oproti ipsilaterální (76–113 ms a 144–177 ms v SII_L ; 108–151 ms v SII_R). Podobně byly vrcholové amplitudy předního (222–271 ms) a zadního cingulárního zdrojového dipólu (148–174 ms) menší během kontralaterálního svalového stahu.

5.1.1 Subjektivní míry a EMG

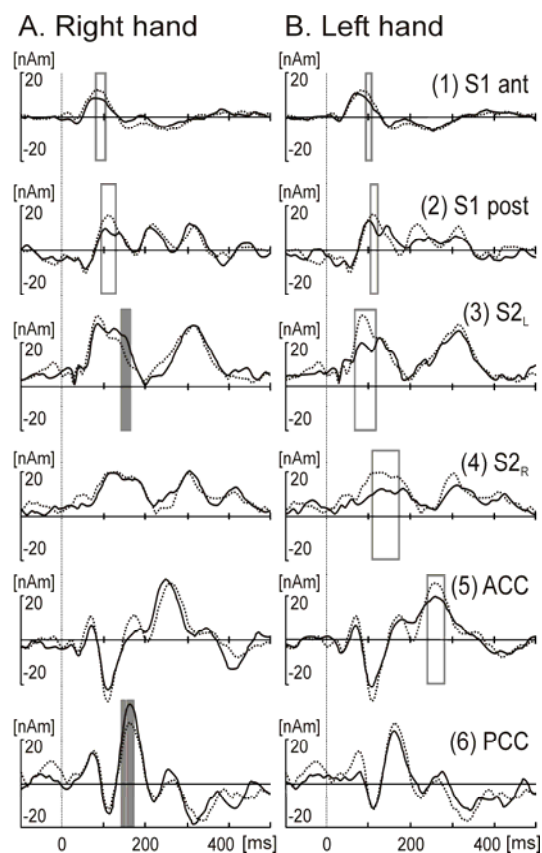
Abychom zhodnotili vliv ipsi- a kontralaterální svalové kontrakce na subjektivní hodnocení intenzity bolesti, provedli jsme další sérii pokusů. ANOVA pro opakovaná měření ukázala na individuálně normalizovaných datech rozdíly mezi třemi podmínkami ($F(2,22) = 4,65$; $p = 0,02$, Greenhouse-Geisserovo $\epsilon = 0,69$; $p = 0,038$). *Post-hoc* testy jednoduchých efektů odhalily menší pocíťovanou intenzitu bolesti během *SP* (skóre VAS $7,4 \pm 3,45$; průměr \pm SD) než během *S* (skóre $8,24 \pm 2,94$; $F(1,11) = 6,15$; $p = 0,031$). Kontrasty mezi *S* a *SL* (skóre $7,83 \pm 3,13$; $F(1,11) = 3,88$; $p = 0,07$) a mezi *SL* a *SP* ($F(1,11) = 2,48$; $p = 0,14$) nebyly statisticky signifikantní. Vzhledem k subjektivní povaze dat hodnotíme nižší hodnoty VAS během *SL* jako neprokázaný trend.

Průměrná směrodatná odchylka EMG v kontrahovaných svalech se nelišila podle *post hoc* testů analýzy variance mezi podmínkami bez bolestivé stimulace a s bolestivou stimulací pro pravou ruku ($F(1, 11) = 0,83$; $p = 0,38$) ani pro levou ruku ($F(1, 11) = 0,80$; $p = 0,39$). Rozdíl síly kontrakce jsme neprokázali ani mezi kontrakcí pravé a levé ruky ($F(1, 11) = 2,69$; $p = 0,13$). Síla svalové kontrakce se tedy nelišila mezi podmínkami.



Obr. 2: Experiment 1 – Poloha zdrojů, zdrojové průběhy a reziduální variance.

A: Poloha zdrojů v modelu ve schematizované hlavě.
 B: horní část: global field power (plná čára) a reziduální variance (přerušovaná čára); dolní část: zdrojové průběhy ve zdrojích označených stejnými čísly.



Obr. 3: Experiment 1 – Průměrné zdrojové průběhy.

Průměrné zdrojové průběhy v jednotlivých zdrojích při svalové kontrakci pravé (A) a levé (B) ruky. Číslo odpovídají Obr. 2. Obdélníky vyznačují úseky s významným rozdílem mezi průběhem při samotné bolestivé stimulaci a stimulaci provázené kontrakcí. Prázdný obdélník znamená pokles, plný nárůst aktivity.

5.2 EXPERIMENT 2 – FMR PŘI BOLESTI PROVÁZENÉ STEJNOSTRANNOU A NESTEJNOSTRANNOU IZOMETRICKOU SVALOVOU KONTRAKCÍ

5.2.1 Jednoduché kontrasty

5.2.1.1 Bolestivá stimulace

Nalezené aktivace při bolestivé stimulaci (*S*) jsou shrnuty v Tab. 1 a vyobrazeny jako červené shluky na Obr. 4 – Obr. 7. Bolestivá stimulace pravého prostředníku vyvolala aktivaci v levém parietálním operkulu, odpovídající umístění SII na horní ploše Sylviovy rýhy. Shluk voxelů přecházel laterálně do parietální kůry a mediálně zabíral zadní a střední inzulu. Dále jsme našli symetrickou bilaterální aktivitu v předním frontotemporálním operkulu a v temporálních pólech, několik shluků v ipsilaterální prefrontální kůře (její ventrolaterální i dorzolaterální části, Brodmannova area 8, 9/46, 45) a v pravé zadní parietální kůře.

5.2.1.2 Izometrická svalová kontrakce pravé a levé ruky

Během izometrické kontrakce pravé ruky (*P*, viz Tab. 2 a Obr. 4 a Obr. 5, modré shluky) a levé ruky (*L*, viz Tab. 3 a Obr. 6 a Obr. 7, modré shluky) byla aktivní vždy kontralaterální (v tomto odstavci vůči straně pohybu) primární sensorimotorická kůra (SI/MI), kontralaterální suplementární motorická oblast (SMA) a ipsilaterální hemisféra mozečku. Specificky pro kontrakci pravé ruky jsme našli aktivitu v levém frontotemporálním operkulu (SII). Při levostranné kontrakci se aktivovala navíc pravá amygdala.

5.2.1.3 Kombinované podmínky

Současná bolestivá stimulace a kontrakce svalů pravé ruky (*SP*) vyvolaly aktivitu v celé řadě oblastí (viz Tab. 4). Jsou mezi nimi oblasti aktivované už jednotlivými podmínkami, především levá SI/MI a parietální kůra, levé frontotemporální operkulum (shluk se navíc rozšířil do střední části operkula až ke střední inzule), levá SMA a pravá hemisféra mozečku. Navíc jsme našli aktivitu na přechodu levé střední a zadní cingulární kůry (MCC/PCC, BA 31).

Kontrakce svalů levé ruky doprovázející bolestivou stimulaci (*SL*, viz Tab. 5) aktivovala opět očekávaně pravou SI/MI, levou SI, levé parietotemporální

operkulum (kontralaterálně vůči bolestivé stimulaci), bilaterální frontotemporální operkulum a pravou SMA. Nově pozorované aktivní oblasti zahrnují střední dorzální inzulu bilaterálně a pravé parietální operkulum (SII).

5.2.1.4 Interakční kontrasty

Výsledky analýzy interakcí mezi jednotlivými podmínkami – oblasti reagující silnější (pozitivní interakce) nebo slabší (negativní interakce) aktivací na kombinovanou podmínku ve srovnání s lineární kombinací aktivací v podmínkách jednoduchých – jsou shrnuty v Tab. 6 a na Obr. 4 a Obr. 5 (zelené shluky) pro kontrakci pravé ruky a v Tab. 7 a na Obr. 6 a Obr. 7 (opět zelené shluky) pro kontrakci levé ruky.

Pozitivní interakci při svalové kontrakci pravé ruky (Tab. 6, Obr. 4, zelené shluky) jsme našli kontralaterálně v SI/MI (BA 6/4/3b/1/2), zasahující rostrálně i do premotorické kůry, dále v levém i pravém parietálním operkulu/SII – oblast OP1 (Eickhoff *et al.*, 2006b), levém frontálním operkulu (BA 6/44), levé SMA a střední/zadní cingulární kůře (s přesahem do *lobulus paracentralis*, BA 5/31), v pravé střední/zadní cingulární kůře (BA 31) a pravé hemisféře mozečku. Shluky v BA 31 mají téměř totožné předozadní souřadnice a počet voxelů. Jejich poloha je těsně na rozmezí střední a zadní cingulární kůry (navíc odlišně definovaných podle různých korových cytoarchitektonických map – Vogt *et al.*, 2004) na dorzálním okraji cingulárního závitu. Procentuální změny BOLD v uvedených oblastech jsou na Obr. 8A.

Oblasti negativní interakce při svalové kontrakci pravé ruky (Tab. 6, Obr. 5, zelené shluky) vykazovaly nižší statistické významnosti. Objevily se v pravém mediálním temporálním pólu (BA 38), v levé mediální orbitofrontální kůře *g. rectus* (BA 11), dále v levé rostrální/subgenuální cingulární kůře (BA 32, rACC) a v zadní části levé přední cingulární kůry (pACC, BA 24), v levém laterálním kmeni v oblasti *pedunculi cerebelli* a v předním kmeni v levém *pedunculus cerebri* na úrovni pontomezencefalického přechodu. Posledně zmiňovaná aktivace je v oblasti výrazných deformací EPI obrazů susceptibilitními artefakty, a ačkoli při přeložení přes průměrný anatomický obraz se lokalizuje mimo kmen, je při použití individuálních průměrných EPI obrazů většinou lokalizovatelná do pedunkulu nebo do hypothalamu. Procentuální změny BOLD jsou na Obr. 8B.

Pro levostrannou svalovou kontrakci jsme prokázali pozitivní interakci (Tab. 7 a na Obr. 6, zelené shluky) v levém parietotemporálním operkulu/SII (OP1), v bilaterální okcipitální vizuální kůře (*fissura calcarina* a BA 17), levém putamen a v pravé střední dorzální inzule. Kromě aktivace pravostranné vizuální kůry byly všechny pozitivní interakční efekty kontrakce levé ruky způsobeny deaktivacemi příslušných oblastí během *S* a *L* (Obr. 8C).

K negativní interakci při kontrakci svalů kontralaterální ruky (Tab. 7, a Obr. 7, zelené shluky) došlo pouze v levém *g. frontalis superior* (BA 8), kde došlo k výrazné deaktivaci během kombinované stimulace (Obr. 8D).

5.2.1.5 Funkční konektivita

Výsledky analýzy funkční konektivity pro interakce při kontrakci svalů pravé ruky jsou shrnuty na Obr. 9. Během bolestivé stimulace spolu korelovaly v rámci skupiny kontralaterální somatosenzorické oblasti (SI/MI, SII) s protilehlou SII. Aktivace ipsilaterální SII korelovala s rostrální cingulární kůrou, jejíž aktivace dále souvisela s mediální orbitofrontální kůrou a kmenem. Aktivita v kontralaterální SII navíc korelovala s frontálním operkulem a negativně s ipsilaterálním temporálním pólem. Ipsilaterální SII korelovala s aktivací kmene.

Při kontrakci pravé ruky se korelace kontralaterální SI/MI přesunula k SMA, jejíž aktivita byla „následována“ ipsi- i kontralaterální BA 31. SI/MI navíc korelovala s aktivitou v mozečku. Kontralaterální SII funkčně souvisela s protilehlou SII a aktivita v ipsilaterální SII dále souvisela s kontralaterální BA 31 a SMA. Ipsilaterální BA 31 byla svázána s mediální orbitofrontální kůrou, kontralaterální frontální operkulum se zadní částí přední cingulární kůry a rostrální cingulární kůra s kmenem.

Souběžnou bolestivou stimulací se stejnostrannou svalovou aktivitou se obraz korelací pozměnil následovně: SI aktivita korelovala s kontralaterální BA 31 místo SMA, obě SII ztratily svou provázanost, kontralaterální BA 31 byla svázána s ipsilaterální BA 31 a ta s kontralaterální SMA, s ipsilaterální SII a kmenem. Kontralaterální BA 31 negativně korelovala s rostrální ACC a ta spolu se zadní částí ACC korelovala s temporálním pólem. Mediální motorické oblasti (SMA, bilaterální BA 31) a kontralaterální SI/MI korelovaly s aktivací mozečku (CRBL).

Tab. 1: Experiment 2 – výsledky, bolestivá stimulace.

Poloha (BA)	[x, y, z]	Z	k _e
levá IPC, <i>lobulus parietalis inferior</i> (40)	[-53, -24, 23]	4,74	503
levé parietotemporální operkulum/SII	[-57, -19, 12]	4,33	
levá zadní inzula	[-42, -17, 16]	3,62	
levý temporální pól, <i>gyrus temporalis superior</i> (22)	[-57, 12, -2]	4,52	122
pravý temporální pól, <i>gyrus temporalis superior</i> (22)	[57, 13, -4]	4,04	129
pravá DLPFC, <i>gyrus frontalis medius</i> (9/46)	[46, 40, 24]	3,91	70
pravá DLPFC, <i>gyrus frontalis medius</i> (8)	[42, 16, 45]	3,68	39
pravá PPC, <i>lobulus parietalis inferior</i> (40)	[50, -52, 52]	3,53	18
pravá VLPFC, <i>gyrus frontalis inferior</i> (45)	[55, 24, 4]	3,32	14

Nalezené aktivace v jednotlivých podmínkách a v interakčních kontrastech (viz dále Tab. 2 – Tab. 7). Uveden anatomický popis umístění maxima shluku, v závorce odpovídající oblast podle Brodmanna, lokalizace ve stereotaktickém prostoru [x, y, z], hodnota Z-statistiky na úrovni voxelu (Z) a velikost shluku k_e (není-li uvedena, jedná se o podshluk). IPC = dolní parietální kůra, DLPFC = dorzolaterální prefrontální kůra, PPC = zadní parietální kůra, VLPFC = ventrolaterální prefrontální kůra.

Tab. 2: Experiment 2 – výsledky, izometrická kontrakce svalů na pravé ruce.

Poloha (BA)	[x, y, z]	Z	k _e
levá SI/MI (6, 4, 3b, 2, 1) (6)	[-40, -13, 58]	5,95	1452
levá SMA (6)	[-6, -3, 48]	4,30	61
levé frontotemporální operkulum/SII	[-55, -19, 12]	4,29	109
pravá hemisféra mozečku	[16, -49, -18]	3,89	146

Vysvětlení viz Tab. 1. SI/MI = primární senzomotorická kůra, SMA = suplementární motorická oblast, SII = sekundární somatosenzorická kůra.

Tab. 3: Experiment 2 – výsledky, izometrická kontrakce svalů na levé ruce.

Poloha (BA)	[x, y, z]	Z	k _e
pravá SI/MI (6, 4, 4a, 3b, 1)	[44, -13, 49]	5,01	1221
levá hemisféra mozečku	[-16, -51, -16]	4,28	185
pravá amygdala	[28, -4, -7]	3,45	14
pravá SMA	[6, -3, 50]	3,42	11

Vysvětlení viz Tab. 1.

Tab. 4: Experiment 2 – výsledky, kombinace bolestivé stimulace a izometrické kontrakce na pravé ruce.

Poloha (BA)	[x, y, z]	Z	k _o
levá SI/MI, PPC (6/4/3/1/2/40)	[-40, -15, 58]	7,29	2486
levé parietální operkulum – SII/zadní inzula	[-57, -21, 14]	7,07	1034
levá SMA (6)	[-4, -5, 50]	5,95	408
levá MCC/PCC (31)	[-10, -21, 43]	3,88	
pravé parietální operkulum/SII	[51, -20, 25]	5,93	607
levé frontotemporální operkulum/střední dorzální inzula	[-57, 10, -2]	5,55	677
levá inzula (13)	[-36, 1, 11]	5,10	
levá VLPFC (44)	[-55, 7, 14]	4,02	
pravá hemisféra mozečku	[18, -53, -11]	5,55	535
pravé temporální operkulum (vč. pólu)/gyrus temporalis superior (22)	[59, 4, 0]	4,14	136
levá PPC, <i>lobulus parietalis inferior</i> (40)	[-50, -54, 40]	3,57	45
levá IPC, <i>lobulus parietalis inferior</i> (40)	[-53, -37, 37]	3,49	84
levá MCC (24)	[-4, 9, 35]	3,34	10

Vysvětlení viz Tab. 1. MCC = střední cingulární kůra, PCC = zadní cingulární kůra.

Tab. 5: Experiment 2 – výsledky, kombinace bolestivé stimulace a izometrické kontrakce na levé ruce.

Poloha (BA)	[x, y, z]	Z	k _o
levé parietotemporální operkulum/SII (2/42)	[-57, -21, 14]	5,46	591
pravá SI/MI (6/4/3/1)	[36, -19, 47]	4,29	713
pravé frontotemporální operkulum (22/44)	[59, 2, 2]	4,09	177
levé frontotemporální operkulum (22/44)	[-57, 8, -2]	4,05	66
levé frontální operkulum/střední dorzální inzula (13)	[-42, -1, 11]	3,99	126
pravá ACC/MCC + SMA (24/32/6)	[6, -3, 50]	3,92	93
pravá střední dorzální inzula	[38, 6, 5]	3,85	92
pravé parietální operkulum/SII (42)	[53, -17, 17]	3,65	154
levá SI (1/2)	[-55, -19, 43]	3,23	10

Vysvětlení viz Tab. 1.

Tab. 6: Experiment 2 – výsledky, pozitivní (P⁺) a negativní (P⁻) interakce při izometrické kontrakci svalů pravé ruky.

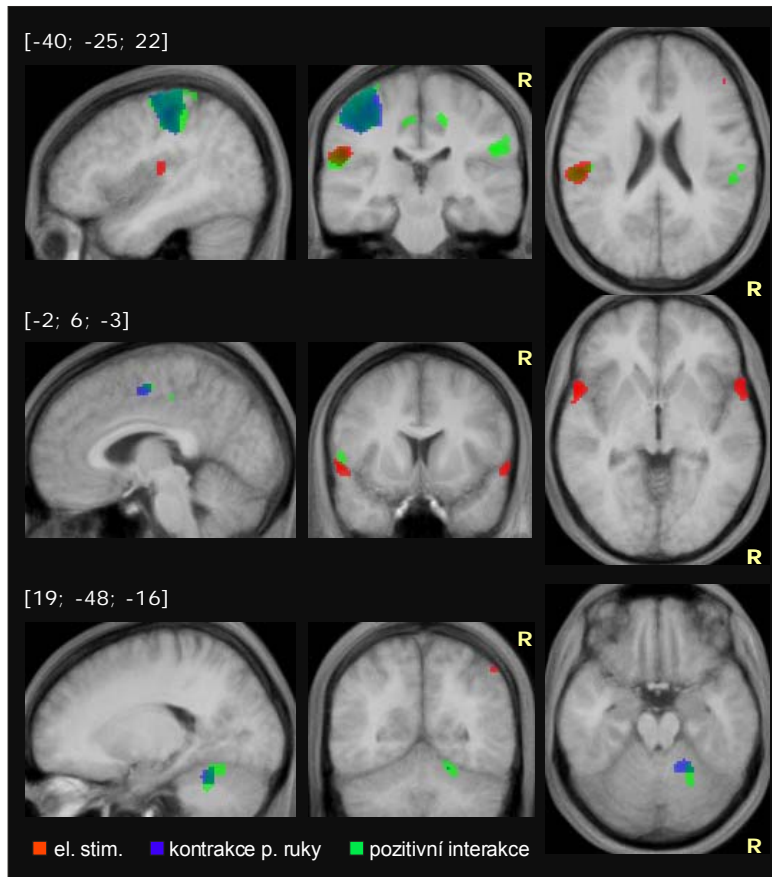
	Poloha (BA)	[x, y, z]	Z	k _e
P ⁺	levá senzomotorická kůra SI (6/4/3b/1/2)	[-44, -15, 52]	5,08	1635
	pravé parietální operkulum/SII – OP1 <i>lobulus parietalis inferior</i> (40)	[51, -26, 25]	4,75	324
	levé parietální operkulum/SII – OP1 (40/43)	[-57, -23, 16]	4,63	350
	pravá MCC/PCC, <i>sulcus cinguli</i> , hloubka (31)	[16, -23, 45]	3,91	43
	pravá hemisféra mozečku – CRBL	[20, -57, -11]	3,88	183
	levé frontální operkulum (6/44)	[-53, 4, 5]	3,82	82
	levá MCC/PCC/ <i>lobulus paracentralis</i> (5/31)	[-10, -21, 43]	3,51	37
	levá SMA (6)	[-2, -7, 52]	3,37	18
P ⁻	pravý mediální temporální pól (38)	[34, 4, -30]	3,91	61
	levá MOFC, <i>gyrus rectus</i> (11)	[-6, 42, -17]	3,44	38
	levá rACC/sACC (32)	[-16, 44, -4]	3,43	28
	levý ventrální kmen, pontomezencefalický přechod, <i>pedunculus cerebri</i>	[-4, -10, -15]	3,43	12
	levá pACC (24)	[-12, 33, 9]	3,35	14
	levý dorzolaterální mezencefalon	[-16, -24, -17]	3,34	16

Vysvětlení viz Tab. 1. OP1 = operkulární oblast (Eickhoff *et al.*, 2006b), MOFC = mediální orbitofrontální kůra, rACC/sACC = rostrální/subgenuální cingulární kůra, pACC = zadní část přední cingulární kůry.

Tab. 7: Experiment 2 – výsledky, pozitivní (L⁺) a negativní (L⁻) interakce při izometrické kontrakci svalů levé ruky.

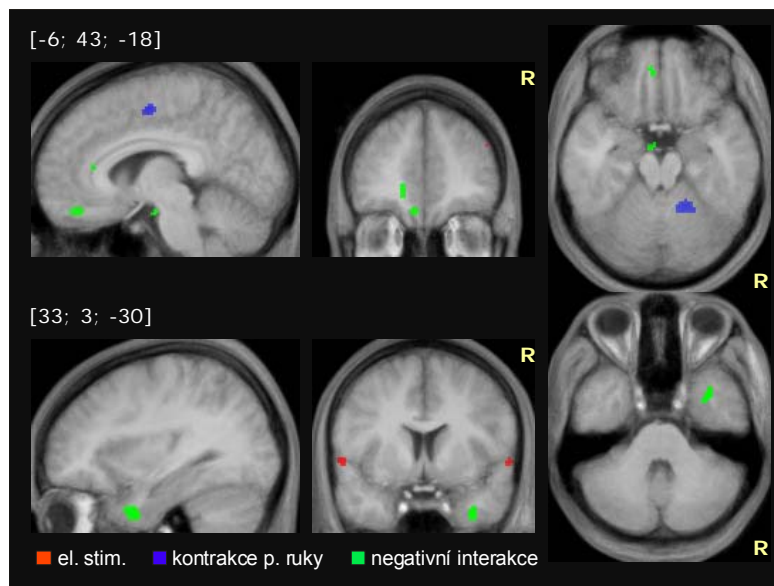
	Poloha (BA)	[x, y, z]	Z	k _e
L ⁺	levé parietotemporální operkulum/SII	[-59, -23, 16]	3,76	96
	Levá okcipitální kůra, <i>sulcus calcarinus</i> , hloubka	[-32, -58, 7]	3,67	152
	pravá primární zraková kůra (17)	[8, -69, 13]	3,58	39
	levé putamen	[-22, -1, 17]	3,47	38
	pravá primární zraková kůra (17)	[22, -75, 11]	3,33	16
	pravá střední dorzální inzula	[38, 8, 5]	3,25	12
L ⁻	levý <i>gyrus frontalis superior</i> (8) – <i>frontal eye field</i> , FEF	[-20, 26, 58]	3,57	11

Vysvětlení viz Tab. 1, FEF = frontální okoohybné pole.



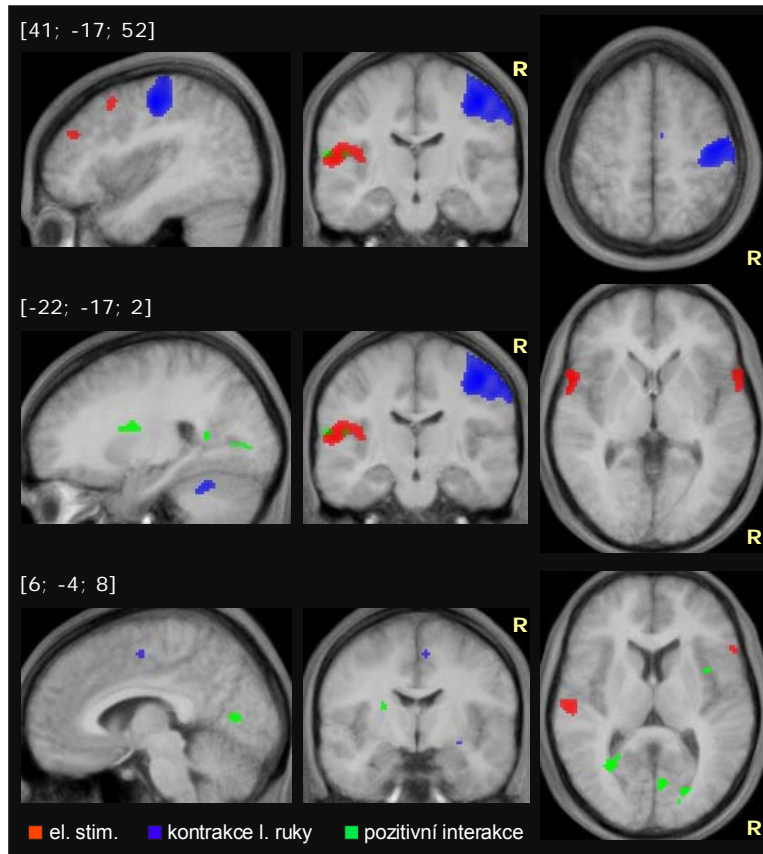
Obr. 4: Experiment 2 – výsledky, efekt kontrakce svalů pravé ruky na bolestivou stimulaci, pozitivní interakce.

SPM-t mapy prahované na $p < 0,001$, prostorový práh 10 voxelů, zobrazené na průměrných T1 anatomických obrazech při bolestivé stimulaci (červená barva) a kontrakci pravé ruky (modrá barva). Zelenou barvou jsou zobrazeny voxely se signifikantní pozitivní interakcí. R značí pravou stranu. Poloha jednotlivých trojic řezů je dána stereotaktickými souřadnicemi jejich průsečíku.



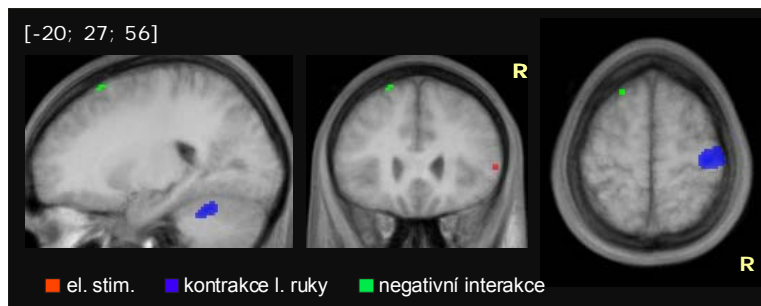
Obr. 5: Experiment 2 – výsledky, efekt kontrakce svalů pravé ruky na bolestivou stimulaci, negativní interakce.

Obecné vysvětlivky viz Obr. 4. Signifikantní aktivace při bolestivé stimulaci (červená barva) a kontrakci pravé ruky (modrá barva). Zelenou barvou jsou zobrazeny voxely se signifikantní negativní interakcí.



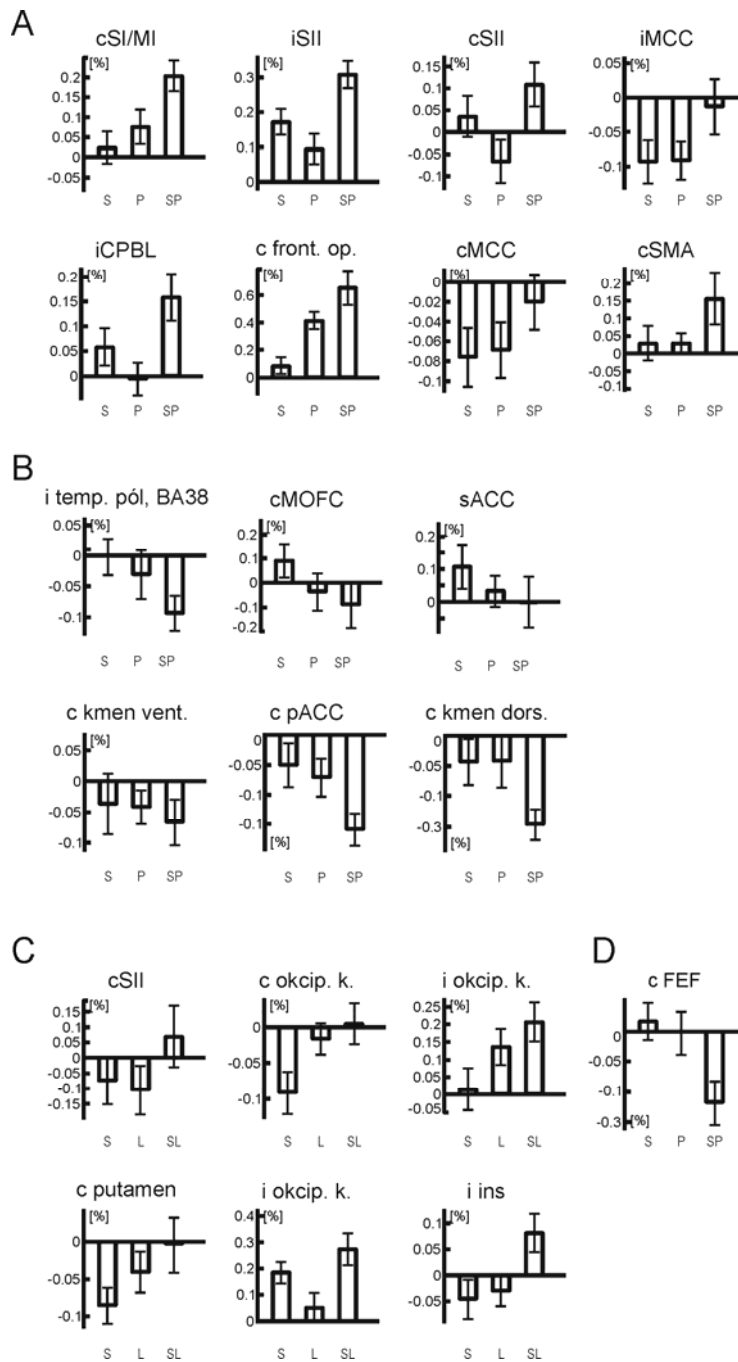
Obr. 6: Experiment 2 – výsledky, efekt kontrakce svalů levé ruky na bolestivou stimulaci, pozitivní interakce.

Obecné vysvětlivky viz Obr. 4. Signifikantní aktivace při bolestivé stimulaci (červená barva) a kontrakci levé ruky (modrá barva). Zelenou barvou jsou zobrazeny voxely se signifikantní pozitivní interakcí.



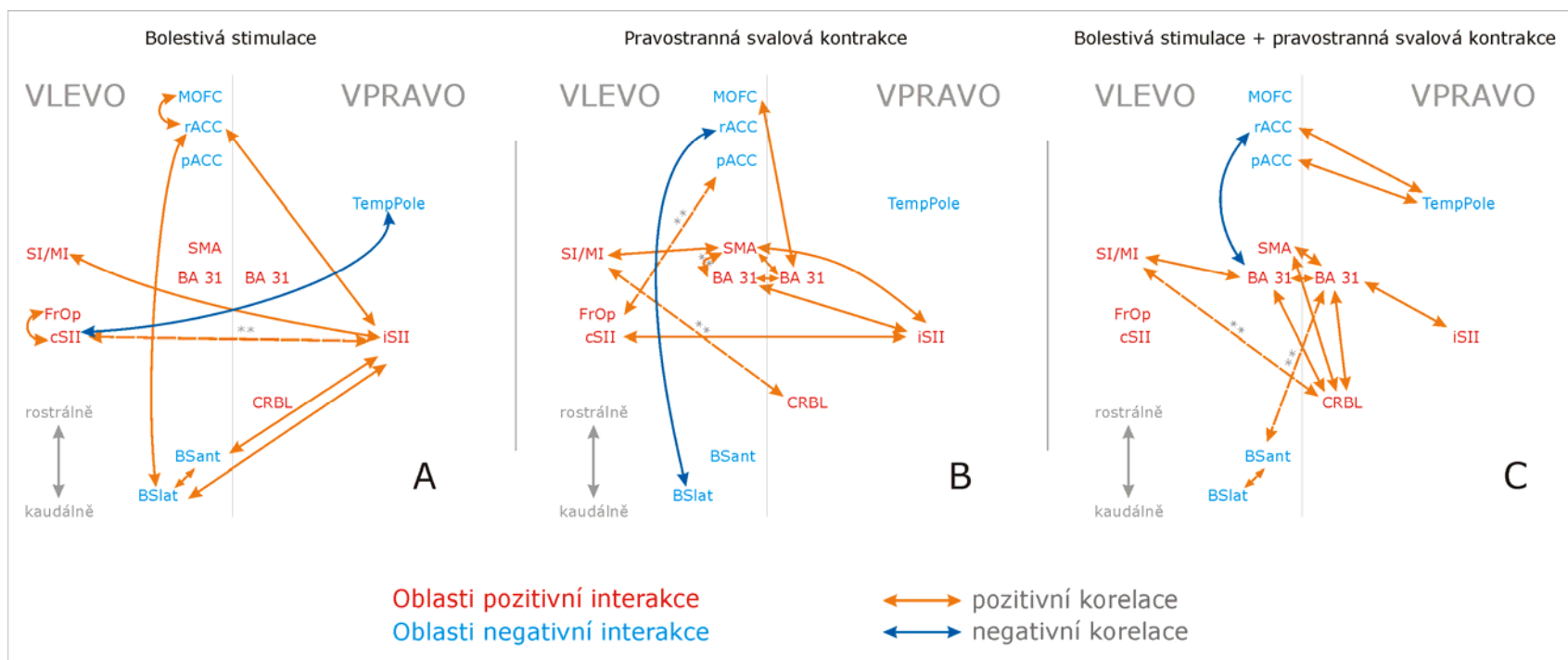
Obr. 7: Experiment 2 – výsledky, efekt kontrakce svalů levé ruky na bolestivou stimulaci, negativní interakce.

Obecné vysvětlivky viz Obr. 4. Signifikantní aktivace při bolestivé stimulaci (červená barva) a kontrakci levé ruky (modrá barva). Zelenou barvou jsou zobrazeny voxely se signifikantní negativní interakcí.



Obr. 8: Experiment 2 – výsledky, procentuální změny BOLD signálu.

Průměr ± směrodatná chyba BOLD signálu ve vybraných oblastech pozitivní a negativní interakce pro kontrakci pravé a levé ruky. Pozitivní (A) a negativní (B) interakce při současné bolesti a kontrakci svalů pravé ruky, pozitivní (C) a negativní (D) interakce při současné bolesti a kontrakci svalů levé ruky. Zkratky podmínky odpovídají textu. Zkratky oblastí odpovídají Tab. 1 – Tab. 7, c = kontralaterálně (vlevo), i = ipsilaterálně (vpravo).



Obr. 9: Experiment 2 – funkční konektivita mezi oblastmi vykazujícími pozitivní nebo negativní interakci při stejnostranné svalové kontrakci.

Jednotlivé oblasti vykazující pozitivní interakci (červeným písmem) a negativní interakci (modrým písmem) jsou spojeny podle výsledku korelační analýzy (n=13) červenými (pozitivní korelace) nebo modrými šipkami (negativní korelace). Plné šipky značí statistickou významnost na hladině významnosti $p < 0,05$ a přerušované šipky označené dvěma hvězdičkami významnost na hladině $p < 0,01$. Popisky oblastí jsou pro přehlednost schématicky umístěny podle vztahu ke střední čáře a své rostrokaudální polohy. SI/MI = primární sensorimotorická oblast, SII = sekundární somatosenzorická oblast, FrOp = frontální operkulum (BA 44), CRBL = mozeček, SMA = suplementární motorická oblast, pACC = zadní část přední cingulární kůry, rACC = rostrální část přední cingulární kůry, MOFC = mediální orbitofrontální kůra, BSlat = laterální oblast mozkového kmene, BSant = přední oblast mozkového kmene, TempPole = temporální pól.

5.3 EXPERIMENT 3 – FMR PŘI SOUČASNÉ BOLESTIVÉ A NEBOLESTIVÉ STIMULACI

Oblasti signifikantní aktivace a deaktivace ($p < 0,0001$, $k > 10$ voxelů) ve skupinové analýze pro zkoumané kontrasty s použitím jednocestné analýzy variance jsou seřazeny v Tab. 8–Tab. 13 a na Obr. 10 a Obr. 11. Tabulky obsahují anatomickou lokalizaci, souřadnice v talairachovském prostoru a z-hodnotu maxima shluku spolu s velikostí shluku. Oblasti vykazující signifikantní pozitivní nebo negativní interakci ($p < 0,001$, $k > 10$ voxelů) při kombinované stimulaci jsou v Tab. 14 a Tab. 15 a na Obr. 13.

5.3.1 Jednoduché kontrasty

5.3.1.1 Mediánová stimulace

Elektrická stimulace (Tab. 8, Obr. 10, modré shluky) aktivovala oblasti v levé (kontralaterální) zadní parietální kůře (PPC), levé laterální orbitofrontální kůře (LOFC, BA 10, Obr. 10, $z = -4$ mm a 0 mm) a levém precentrálním a postcentrálním závitu (primární sensorimotorická kůra – SI/MI, BA 1/4a; řezy s $z = 57$ mm a $y = -19$ mm na Obr. 10). Poloha aktivace SI/MI odpovídá dříve popsaným výsledkům při taktilní stimulaci ruky (Ramsey *et al.*, 1996; Maldjian *et al.*, 1999; Francis *et al.*, 2000).

5.3.1.2 Bolestivá stimulace

Aktivace vyvolané bolestí jsme našli v mnoha oblastech „*pain matrix*“ (Tab. 10, Obr. 10, červené shluky), obzvláště v mediálním thalamu, v levém parietálním operkulu (SII, BA 2/40) na průsečíku centrálního sulku a Sylviovy rýhy, dále bilaterálně ve frontálním operkulu, *lobulus parietalis inferior* (PPC, BA 39/40) a v kůře inzuly. V levé inzule (Obr. 10, $x = -35$ mm) jsme našli čtyři shluky odpovídající ventrální inzule a přední, střední a zadní dorzální inzule. Aktivace pravé inzuly se rozdělila do dvou samostatných shluků odpovídajících přední a střední dorzální oblasti. Maximum aktivace v pravém *g. cinguli* (BA 32') padlo do přední midcingulární kůry (s přesahem do přední cingulární kůry), zatímco maximum shluku v levém *g. cinguli* (BA 23) do dorzální části zadní cingulární kůry. Bolestivé teplo navíc aktivovalo pravou suplementární motorickou oblast (SMA), s přesahem rostrálně do mediální prefrontální kůry

(BA 6/7/8), dále pravostranná bazální ganglia, levý *g. temporalis inferior* (BA 21/37) a bilaterálně hemisféry mozečku.

5.3.1.3 Kombinovaná stimulace

Při souběžné elektrické mediánové a bolestivé tepelné stimulaci (Tab. 12, Obr. 10, žluté shluky) byly aktivace lokalizovány v podobných oblastech jako při samotné bolestivé stimulaci. Mezi oblasti specificky aktivované kombinovanou stimulací patřily levé ventroposterolaterální jádro thalamu (Obr. 10, z = 10 mm), pravá (ipsilaterální) SII (BA 2/43; Obr. 10, y = 14 mm), levá bazální ganglia (Obr. 10, z = 10 mm) a centrální oblast levé i pravé inzuly (Obr. 10, z = 0 mm a 6 mm).

Některé oblasti byly naopak aktivní při bolestivé tepelné stimulaci a nikoli při kombinované stimulaci. Jednalo se o oblasti prefrontální kůry, pravých bazálních ganglií, pravého a levého *g. temporalis inferior*, pravé přední cingulární kůry a pravé suplementární motorické oblasti.

5.3.1.4 Deaktivace během experimentálních podmínek

Ve všech experimentálních podmínkách jsme pozorovali deaktivaci (negativní BOLD odpověď) pravé (ipsilaterální) primární senzomotorické kůry (Tab. 9, Tab. 11, Tab. 13, Obr. 11). Při elektrické mediánové stimulaci byl aktivační shluk umístěn v ipsilaterální MI (BA 3/4) odpovídající projekci pro ruku (Alkadhi *et al.*, 2002) s přesahem ventrálně a dorzálně. Poloha oblasti deaktivace SI/MI během tepelné bolesti a kombinované stimulace byla téměř identická, lokalizována mírně rostrálně v porovnání s aktivací při elektrické stimulaci. U kombinované stimulace byla navíc deaktivována pravostranná mediální orbitofrontální kůra (MOFC).

5.3.2 Interakční kontrasty

5.3.2.1 Pozitivní interakce mezi elektrickou a tepelnou bolestivou stimulací

Kontrast pozitivní interakce mezi elektrickou mediánovou stimulací a tepelnou bolestí ukazuje voxely vykazující signifikantně větší BOLD signál během kombinované stimulace než během samotných podmínek *E* a *T* (a Obr. 13a–g, červené shluky). Průměrné procentuální změny BOLD signálu vybraných shluků v jednotlivých podmínkách jsou na Obr. 14a–j.

Pozitivní interakce byly nalezeny v následujících strukturách: *i*) velký shluk v levé parasylyvijské oblasti s maximem v *globus pallidum* (vybíhající do zadní inzuly a ventrobazálního thalamu), ve střední a přední dorzální inzule, v parietotemporálním operkulu/SII (oblast OP1), v levém mediálním thalamu a levém *g. temporalis superior* (BA 22). *ii*) Další velký shluk v pravé operkuloinzulární oblasti s lokálním maximem ve střední dorzální inzule přesahující do putamen, dále v centrální oblasti inzuly, ve ventrální inzulární kůře sousedící s amygdalou a v pravém frontálním operkulu (BA 44). *iii*) Dva shluky v pravé laterální orbitofrontální kůře (LOFC) odpovídající BA 11/47 a BA 10/11. *iv*) Shluk v předním mediálním kmeni na úrovni pontomezencefalického přechodu. *v*) Shluk voxelů v levém *lobulus parietalis inferior* a *g. supramarginalis* (zadní parietální kůra – PPC, BA 29/40), *vi*) dva shluky v hloubce levého a pravého *g. temporalis inferior*, *vii*) shluk v hloubce levého *sulcus centralis* (SI, BA 3a), *viii*) shluk ve vermis cerebela, *ix*) shluk v levé střední cingulární kůře (BA 24/33; Vogt, 2005) a další v pravé střední cingulární kůře (BA 24) a konečně *x*) shluk v pravém *g. postcentralis* v blízkosti *sulcus Sylvii* odpovídající SII (BA 43). Kvantitativní vyhodnocení procentuálních změn BOLD signálu ve vybraných shlucích vykazujících statisticky významnou interakci (Obr. 12a–j) ukázalo převažující monotónní nárůst BOLD odpovědi mezi mediánovou, bolestivou a kombinovanou stimulací.

5.3.2.2 Negativní interakce mezi elektrickou a tepelnou bolestivou stimulací

Oblasti negativní interakce mezi elektrickou mediánovou stimulací a tepelnou bolestí, reprezentující voxely se signifikantně nižším BOLD signálem během kombinované stimulace než během samotných podmínek *E* a *T*, jsou na Obr. 13a–g (modré shluky) a vypsány v Tab. 15. Procentuální změny BOLD signálu pro vybrané shluky jsou na Obr. 12a–d. Aktivační shluky jsme našli v následujících oblastech: *i*) v pravé mediální orbitofrontální kůře v *g. rectus* v sousedství subgenuální cingulární kůry (BA 11/32) a v polární oblasti pravého *g. frontalis medialis* (BA 10). *ii*) V levém *g. rectus* s přesahem dorzálně na hranici subgenuální cingulární kůry a laterálně do *g. orbitalis posterior* (BA 11/32). *iii*) Malý shluk v *g. occipitalis medius* (BA 19).

Oblasti negativní interakce vykazovaly převážně deaktivaci při souběžné stimulaci a variabilní aktivaci a deaktivaci během *E* a *T* (Obr. 12a–d).

5.3.3 Subjektivní míry

Podle doplňující studie byla průměrná subjektivní intenzita bolesti $5,57 \pm 0,92$ během tepelné bolesti a $5,75 \pm 0,80$ během kombinované stimulace ($F(1,8) = 0,26$; $p = 0,63$). Nepříjemnost tepelné bolestivé stimulace byla v těchto podmínkách $4,96 \pm 0,90$ respektive $5,00 \pm 0,91$ ($F(1,8) = 0,02$; $p = 0,90$). Intenzita ani subjektivní nepříjemnost nebyly ovlivněny stimulací *nervus medianus*.

Tab. 8: Experiment 3 – výsledky, stimulace pravého *nervus medianus*.

Poloha (BA)	[x, y, z]	Z	k_e
levá PPC, <i>gyrus angularis, sulcus intraparietalis</i> (7/40)	[-40, -49, 39]	4,40	313
levá PPC, <i>lobulus parietalis inferior</i> (39/40)	[-40, -59, 56]	4,22	54
levá LOFC, <i>gyrus frontalis inferior, pars orbitalis</i> (10)	[-38, 48, -7]	3,98	14
levý <i>gyrus praecentralis a postcentralis, SI/MI</i> (1/4a)	[-48, -17, 56]	3,83	14

Hodnoty x, y a z odpovídají Talairachovským souřadnicím maxima shluku v mm. Čísla v kulatých závorkách u anatomických popisů umístění maxima shluku určují odhadnuté Brodmannovy oblasti. Z je hodnota Z-statistiky a k_e počet voxelů v shluku (není-li uveden, jedná se o podshluk). Aktivace byly prahovány na hladině významnosti $p < 0.0001$, $k_e > 10$. PPC = zadní parietální kůra, LOFC = laterální orbitofrontální kůra, SI/MI = primární sensorimotorická kůra.

Tab. 9: Experiment 3 – výsledky, fMR deaktivace (negativní BOLD) během stimulace pravého *nervus medianus*.

Poloha (BA)	[x, y, z]	Z	k_e
pravý <i>gyrus praecentralis</i> (4)	[44, -13, 56]	5,28	491
pravý <i>gyrus praecentralis</i> (4)	[46, -11, 47]	4,74	
pravý <i>gyrus postcentralis</i> (3)	[26, -30, 64]	4,25	101
pravý <i>gyrus praecentralis</i> (4)	[28, -28, 55]	3,97	

Vysvětlení viz Tab. 8.

Tab. 10: Experiment 3 – výsledky, bolestivá tepelná stimulace.

Poloha (BA)	[x, y, z]	Z	k _e
levá PPC, <i>lobulus parietalis inferior</i> (7/39/40)	[-40, -50, 41]	6,52	1509
levá VLPFC/LOFC, <i>gyrus frontalis inferior/orbitalis lateralis</i> (10/47)	[-36, 50, -8]	6,13	3904
levá LOFC, <i>gyrus frontalis inferior</i>	[-40, 45, 1]	5,27	
levá LOFC, <i>gyrus orbitalis lateralis</i> (47)	[-51, 38, -10]	5,17	
levé frontotemporální operkulum (22/44/47)	[-57, 6, 2]	5,14	
levá DLPFC, <i>gyrus frontalis medius</i> (44)	[-44, 13, 32]	4,83	
levá DLPFC, <i>gyrus frontalis medius</i> (8)	[-36, 25, 41]	4,73	
levá DLPFC, <i>gyrus frontalis medius</i> (6)	[-42, 14, 47]	4,52	
levý <i>sulcus praecentralis</i> – hloubka	[-46, 5, 16]	4,38	
levé frontální operkulum/střední dorzální inzula	[-38, 5, 15]	4,33	
levé frontální operkulum / <i>gyrus frontalis inferior</i> (44/45)	[-53, 13, 18]	4,28	
levá VLPFC, <i>gyrus frontalis medius</i> (46)	[-44, 38, 18]	4,19	
levá LOFC, <i>gyrus orbitalis lateralis</i> (47)	[-46, 32, -18]	4,12	
pravá VLPFC, <i>gyrus frontalis medius</i> (10/46)	[36, 47, 5]	5,71	4625
pravá DLPFC, <i>gyrus frontalis medius</i> (8/9)	[40, 21, 41]	5,37	
pravá VLPFC, <i>gyrus frontalis inferior</i> (10/46/47)	[48, 41, -4]	5,13	
pravý frontální pól, <i>gyrus frontalis medius</i> (10)	[22, 57, 17]	5,06	
pravé frontotemporální operkulum (22/44)	[50, 10, 7]	5,03	
pravá DLPFC, <i>gyrus frontalis medius</i> (9/46)	[44, 36, 28]	4,68	
pravá VLPFC, <i>gyrus frontalis inferior</i> (45)	[59, 26, 12]	4,67	
pravá LOFC, <i>gyrus frontalis inferior</i> (10/46/47)	[46, 40, -14]	4,52	
pravá VLPFC/LOFC, <i>gyrus frontalis inferior</i> (47)	[50, 26, -15]	4,46	
pravá basální ganglia/přední ventrální inzula	[30, 13, -2]	4,32	
pravá hemisféra mozečku	[12, -79, -23]	5,64	1639
levá hemisféra mozečku	[-16, -79, -21]	5,07	1452
pravá PPC, <i>lobulus parietalis inferior</i> (39/40)	[50, -60, 47]	5,04	1312
levé parietální operkulum/SII (2/40)	[-55, -15, 17]	4,92	313
pravá přední/střední cingulární kůra (32/32')	[4, 23, 39]	4,48	354
pravý <i>gyrus frontalis medialis</i> (8)	[6, 37, 37]	4,39	
levý <i>gyrus temporalis inferior</i> (21/37)	[-61, -39, -10]	4,37	120
pravý <i>gyrus temporalis inferior</i> (21)	[63, -32, -15]	4,28	16
levá zadní cingulární kůra (23)	[-2, -26, 27]	4,26	102
mediální thalamus, dorzomediální jádro	[4, -13, 10]	4,16	87
levá přední inzula	[-30, 22, 8]	4,15	51
levá přední ventrální inzula	[-34, 2, -8]	4,12	60
pravé palidum	[14, 2, 2]	3,98	16
pravá SMA (6/8)	[4, 24, 58]	3,97	52
levá zadní inzula	[-38, -15, 12]	3,84	10

Vysvětlení viz Tab. 8. VLPFC = ventrolaterální prefrontální kůra, DLPFC = dorzolaterální prefrontální kůra, SMA = suplementární motorická oblast.

Tab. 11: Experiment 3 – výsledky, fMR deaktivace (negativní BOLD) při bolestivé tepelné stimulaci.

Poloha (BA)	[x, y, z]	Z	k _e
pravý <i>gyrus praecentralis</i> (4)	[46, -13, 56]	5,64	540
pravý <i>gyrus praecentralis</i> (4)	[38, -24, 64]	4,72	

Vysvětlení viz Tab. 8.

Tab. 12: Experiment 3 – výsledky, kombinovaná stimulace.

Poloha (BA)	[x, y, z]	Z	k _e
levá PPC, <i>lobulus parietalis inferior</i> (39/40)	[-48, -50, 41]	6,41	1321
levý <i>gyrus postcentralis</i> /temporoparietální operkulum (SII)	[-53, -17, 17]	5,80	4262
levá zadní inzula	[-36, -17, 12]	5,27	
levá střední dorzální inzula	[-36, 2, 11]	5,22	
levé <i>nucleus lentiforme</i>	[-24, -15, 8]	5,08	
levé frontotemporální operkulum (6/22/44)	[-57, 4, 2]	5,03	
levá přední inzula	[-32, 20, 8]	4,66	
levá DLPFC, <i>gyrus frontalis inferior/medius</i> (9/44)	[-42, 15, 31]	4,60	
levý thalamus, ventroposterolaterální a ventrolaterální jádro	[-16, -11, 6]	4,50	
levá ventrální inzula	[-36, 2, -8]	4,49	
levý thalamus dorzomediální a centromediální jádro	[-6, -17, 5]	4,34	
levá DLPFC, <i>gyrus frontalis medius</i> (6/8)	[-40, 16, 45]	4,33	
levá VLPFC, <i>gyrus frontalis inferior</i> (44)	[-53, 14, 16]	4,14	
levá inzula, střed	[-36, -8, 0]	4,10	
levé putamen	[-20, 2, 9]	4,09	
levá LOFC, <i>gyrus orbitalis lateralis</i> (11)	[-36, 50, -8]	5,71	1140
levá VLPFC, <i>gyrus frontalis inferior</i> (47)	[-50, 40, -10]	5,14	
levý <i>sulcus frontalis inferior</i> – hloubka (45/46)	[-36, 36, 15]	4,48	
levá VLPFC, <i>gyrus frontalis medialis</i> /frontální pól (10/46)	[-42, 47, 7]	4,33	
pravá přední inzula	[40, 6, 9]	5,51	1374
pravé frontotemporální operkulum (44)	[50, 8, 7]	5,04	
pravá střední ventrální inzula	[34, 0, -8]	3,92	
pravý frontální pól/LOFC (10/11)	[44, 51, 1]	5,48	1901
pravá LOFC, <i>gyrus frontalis inferior, pars orbitalis</i> (47)	[46, 36, -14]	5,23	
pravá VLPFC, <i>gyrus frontalis inferior/medius</i> (10/47)	[48, 42, -5]	4,99	
pravá DLPFC, <i>gyrus frontalis medius</i> (9)	[44, 40, 29]	4,46	
pravá VLPFC, <i>gyrus frontalis inferior</i> (45)	[59, 26, 12]	4,16	
pravá DLPFC, <i>gyrus frontalis medialis</i> (8/9)	[50, 25, 32]	4,07	
pravá VLPFC, <i>gyrus frontalis inferior</i> (45)	[61, 20, 19]	4,00	
pravé cerebelum, laterální kůra hemisféry	[30, -65, -22]	4,90	411
pravé cerebelum, mediální kůra hemisféry	[10, -79, -25]	4,81	149
pravá PPC, <i>lobulus parietalis inferior/gyrus supramarginalis</i> (40)	[51, -48, 43]	4,79	855
levé cerebelum, laterální kůra hemisféry	[-24, -67, -22]	4,54	641
levé cerebelum, mediální kůra hemisféry	[-12, -79, -23]	4,27	
pravý <i>gyrus postcentralis</i> /SII (2/43)	[63, -14, 21]	4,23	116
pravá střední cingulární kůra (32')	[4, 25, 39]	4,19	125
levá zadní cingulární kůra (23)	[-4, -26, 27]	4,08	62

Vysvětlení viz Tab. 8.

Tab. 13: Experiment 3 – výsledky, fMR deaktivace (negativní BOLD) při kombinované stimulaci.

Poloha (BA)	[x, y, z]	Z	k _e
pravý <i>gyrus praecentralis</i> (6)	[42, -16, 62]	5,42	471
pravý <i>gyrus praecentralis</i> (4)	[36, -24, 66]	4,95	
pravý <i>gyrus praecentralis</i> (4)	[55, -6, 44]	4,11	
pravá MOFC, <i>gyrus rectus</i> (11)	[8, 38, -15]	4,28	367
levý <i>gyrus frontalis medialis</i> (10)	[-2, 50, -9]	4,12	

Vysvětlení viz Tab. 8. MOFC = mediální orbitofrontální kůra.

Tab. 14: Experiment 3 – výsledky, pozitivní interakce během kombinované stimulace.

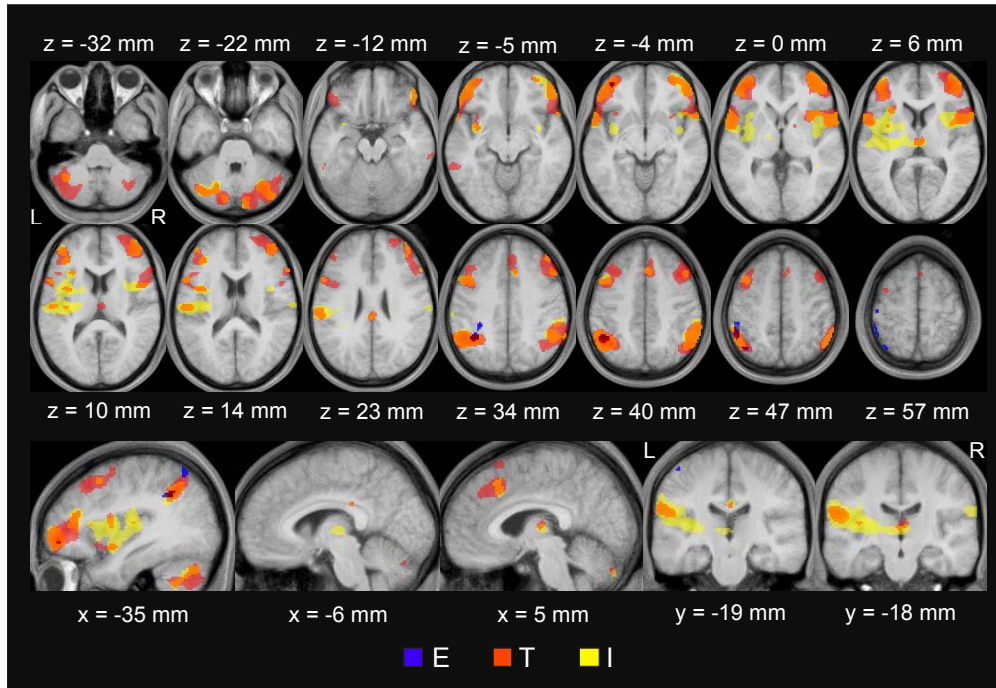
Poloha (BA)	[x, y, z]	Z	k_e
levé putamen/zadní inzula	[-24, -13, 10]	4,91	2209
levá střední/přední dorzální inzula	[-38, 10, 9]	4,56	
levé parietotemporální operkulum/SII – OP1/3 (40/42)	[-50, -15, 17]	4,41	
levá přední inzula	[-32, 20, 10]	3,87	
levý thalamus, dorzomediální a centromediální jádro	[-4, -17, 5]	3,54	
levý <i>gyrus temporalis superior</i> (22)	[-55, 2, 4]	3,48	
levá střední dorzální inzula	[-46, -1, 9]	3,43	
pravá střední dorzální inzula	[40, 6, 9]	4,73	665
pravá inzula, střed	[36, -8, 0]	3,75	
pravé putamen	[28, 10, 9]	3,67	
pravé frontální operkulum (44)	[53, 8, 5]	3,41	
pravá ventrální inzula/amygdala	[32, -1, -10]	3,38	
pravá LOFC, <i>gyrus frontalis inferior, pars orbitalis</i> (11/47)	[46, 36, -14]	3,88	67
ventrální mediální pontomezencefalický přechod	[0, -22, -16]	3,73	34
levá PPC, <i>lobulus parietalis inferior/gyrus supramarginalis</i> (39/40)	[-48, -52, 39]	3,69	115
levý <i>sulcus temporalis inferior</i> – hloubka	[-36, -60, 9]	3,63	16
levý <i>sulcus centralis</i> – hloubka, SI (3a)	[-24, -31, 48]	3,50	31
pravá LOFC, <i>gyrus orbitalis lateralis</i> (10/11)	[34, 56, -15]	3,50	17
pravý <i>gyrus temporalis inferior</i> , hloubka	[44, -43, -5]	3,45	12
cerebellum, vermis	[0, -45, -3]	3,41	28
levá střední cingulární kůra (24/33)	[-4, 7, 33]	3,40	24
pravá střední cingulární kůra (24)	[8, 2, 33]	3,32	13
levá LOFC, <i>gyrus frontalis inferior, pars orbitalis</i> (11/47)	[-48, 46, -11]	3,24	11
pravý <i>gyrus postcentralis/SII</i> – OP4 (43)	[63, -13, 21]	3,19	11

Prahováno $p < 0,001$, $k_e > 10$, ostatní viz Tab. 8. OP1/3 = operkulární oblast 1 a 3.

Tab. 15: Experiment 3 – výsledky, negativní interakce při kombinované stimulaci.

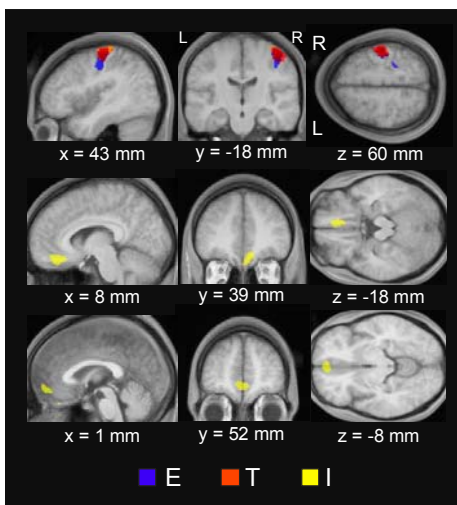
Poloha (BA)	[x, y, z]	Z	k_e
pravá MOFC, <i>gyrus rectus</i> , subgenuální cingulární kůra (11/32)	[12, 32, -15]	3,81	224
levá MOFC, <i>gyrus rectus/orbitalis posterior</i> , subgenuální cingulární kůra (11/32)	[-12, 23, -13]	3,44	48
pravá VLPFC, <i>gyrus frontalis superior</i> (10)	[12, 56, -1]	3,38	18
pravý <i>gyrus occipitalis medius</i> (19)	[36, -84, 32]	3,33	12
levá MOFC, <i>gyrus frontalis medialis/gyrus rectus</i> (10)	[-6, 50, -11]	3,17	13

Prahováno $p < 0,001$, $k_e > 10$, ostatní viz Tab. 8.



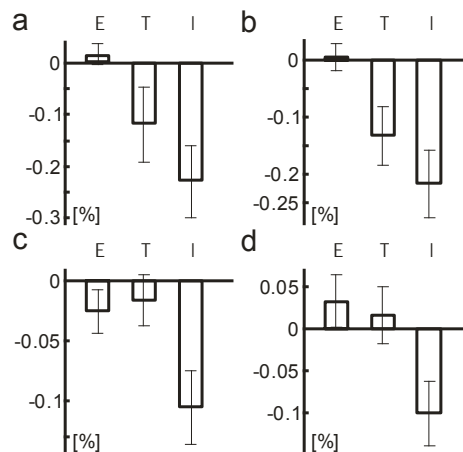
Obr. 10: Experiment 3 – výsledky, jednoduché kontrasty, pozitivní BOLD.

SPM-t mapy prahované na $p < 0,0001$, prostorový práh 10 voxelů, zobrazené na průměrných T1 anatomických obrazech při nebolestivé pravostranné mediánové stimulaci (E, modrá barva), při bolestivé tepelné stimulaci (T, červená) a kombinované stimulaci (I, žlutá). R značí pravou stranu, L levou. Poloha jednotlivých řezů (x, y, z) je dána talairachovskými stereotaktickými souřadnicemi.



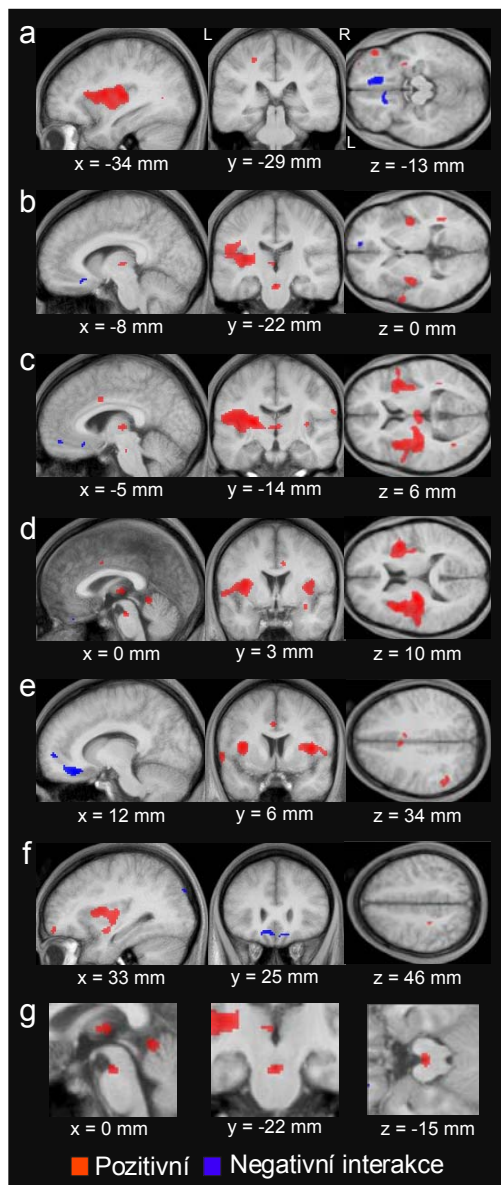
Obr. 11: Experiment 3 – výsledky, jednoduché kontrasty, negativní BOLD.

Popis viz Obr. 10



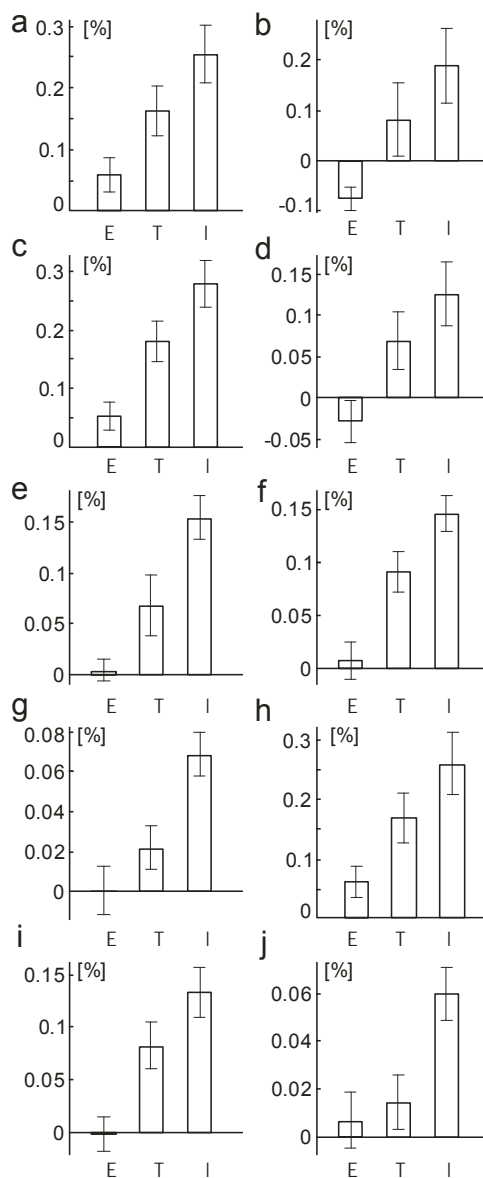
Obr. 12: Experiment 3 – výsledky, procentuální změny BOLD signálu.

Průměr \pm směrodatná chyba ve vybraných oblastech negativní interakce. a) levá MOFC, b) pravá MOFC, c) levá MOFC-g. *rectus*, d) pravá okcipitální kůra.



Obr. 13: Experiment 3 – výsledky, interakční kontrasty.

SPM-t mapy prahované na $p < 0,001$, prostorový práh 10 voxelů. Shluky vykazující pozitivní (červená barva) a negativní (modrá) interakci mezi mediánovou a bolestivou tepelnou stimulací. Panely a–f zobrazují sagitální, frontální a axiální řezy ve vzestupném uspořádání podle talairachovských souřadnic (x , y , z). Panel g ukazuje výřez centrováný na maximum shluku ve kmeni. (R = vpravo, L = vlevo).



Obr. 14: Experiment 3 – výsledky, procentuální změny BOLD signálu.

Průměr \pm směrodatná chyba změn BOLD signálu ve vybraných oblastech pozitivní interakce. E = mediánová stimulace; T = bolestivá tepelná stimulace; I = současná mediánová a bolestivá stimulace. a) levý mediální thalamus, b) levá SI (BA 3b), c) levé parietotemporální operkulum – SII, d) pravá SII e) levé pallidum a zadní inzula, f) pravá střední dorzální inzula, g) levá midcingulární kůra, h) pravá LOFC (shluk s maximem v [46, 36, -14]), i) levá zadní parietální kůra, j) mediální kmen.

6 DISKUZE

6.1 EXPERIMENT 1 – ANALÝZA ZDROJŮ EEG PŘI BOLESTI PROVÁZENÉ STEJNOSTRANNOU A NESTEJNOSTRANNOU IZOMETRICKOU SVALOVOU KONTRAKCÍ

Výsledky naznačují, že během statické ipsi- a kontralaterální kontrakce svalů ruky nastávají diferencované změny SEP. Pokles aktivity v SI zdrojích souhlasí s předchozími studiemi, které používaly statickou svalovou kontrakci a popsaly pokles mediánových potenciálů s krátkou a střední latencí (Huttunen a Homberg, 1991; Gavrilenko a Gantchev, 1992; Forss a Jousmäki, 1998; Chuang *et al.*, 1999). Oproti těmto studiím jsme našli pokles aktivity SI zdroje pouze v pozdních latencích (90–120 ms). Pozdější nástup atenuace zdroje v SI a poměrně dlouhá latence aktivace SI (75 ms) naznačuje převládající aktivaci A δ vláken s malým poloměrem během bolestivé kožní stimulace použité v této studii a naopak výraznější aktivaci A β vláken s velkým poloměrem v předchozích studiích s mediánovou stimulací (Huttunen a Homberg, 1991; Gavrilenko a Gantchev, 1992; Forss a Jousmäki, 1998; Chuang *et al.*, 1999). Je nepravděpodobné, že by k SEP v naší studii přispělo vedení pomalé bolesti nemyelinizovanými C vlákny (Ploner *et al.*, 2002; Forss *et al.*, 2005), která se objevuje 800–1000 ms po začátku bolestivého laserového stimulu. Žádný proband neudával přítomnost druhé bolesti a zdrojové průběhy poklesly k základní čáře už po 300–400 ms. Nicméně připouštíme možnost aktivace nízkoprahových mechanoreceptorů inervovaných A β vlákny při elektrické stimulaci, a proto naše pozorování nelze považovat za čistě specifická pro zpracování bolesti. Pokles amplitudy zdroje v SI je možné popsat také jako projev snížené excitability senzorické kůry během izometrické kontrakce.

Pokles amplitud zdrojů v SI (82–128 ms) při ipsilaterální izometrické svalové kontrakci ruky následoval vzrůst zdrojové aktivity v kontralaterální SII_L (144–163 ms), podobně jako v některých předchozích pracích s nebolestivou mediánovou stimulací (Forss a Jousmäki, 1998; Lin *et al.*, 2000). Je pravděpodobné, že na posílení aktivity zdroje v SII mají určitý podíl vlivy související s pozorností, neboť izometrická kontrakce zaměřuje pozornost ke stimulované ruce a zaměření pozornosti k místu

stimulace prokazatelně zvyšuje odpovědi v SII (Mima *et al.*, 1998; Legrain *et al.*, 2002; Nakamura *et al.*, 2002). Ovšem výsledky fMR studie pozornostní vlivy příliš nepodporují.

Nárůst zdrojové aktivity během ipsilaterální svalové kontrakce v latenci podobné poklesu ve zdroji SII_L byl nalezen také v zadní cingulární kůře (PCC). Vrchol aktivity v zadním cingulárním zdroji (163 ms) předcházal vrchol předního cingulárního zdroje (255 ms). To potvrzuje nedávné nálezy Bromma (2004); ten popsal zpoždění přibližně 80 ms mezi vrcholy aktivace předního a zadního cingulárního zdroje při laserové a elektrické kožní stimulaci. Informace o senzoryckých nebo motorických funkcích zadní cingulární kůry jsou málo četné. Přisuzuje se jí podíl na prostorové orientaci a patří do systému oblastí „*default mode*“, který se podle výsledků Experimentu 2 účastní modulace bolesti pohybem (viz kap. 6.2), ale přesná role zadní cingulární kůry v interakci systémů motoriky a bolesti musí být ještě stanovena. Podobný nárůst pozdnělatenčních komponent při ipsilaterálním motorickém *gatingu* našli Nakata *et al.* (2003). Naše studie doplňuje jejich pozorování o lokalizaci zdrojů těchto pozdnělatenčních, pohybem modulovaných, komponent do zadní cingulární kůry a dále o inhibiční vliv nestejnostranné svalové kontrakce na zdroj v přední cingulární kůře.

Během kontralaterální svalové kontrakce byl nejčasnější pokles zdrojové aktivity pozorován v bilaterální kůře SII. Bilaterální pokles v SII byl doprovázen poklesem amplitudy v kontralaterálním dipólu SI a v ACC. Časová posloupnost aktivace SII a SI dipólu naznačuje, že primárním místem korového *gatingu* byla sekundární somatosenzorická kůra. SII má bilaterální receptivní pole (Whitsel *et al.*, 1969; Robinson a Burton, 1980b; Hoechstetter *et al.*, 2001), což může vysvětlit bilaterální potlačení aktivity v SII u kontralaterální kontrakce. Bilaterální pokles v SII při levostranné kontrakci svalů ruky může být také částečně vyvolán odlišným účinkem kontrakce svalů nedominantní ruky na aktivitu motorické kůry v porovnání s dominantní rukou. Osoby s dominancí pravé ruky nevykazují žádnou fMR aktivaci v ipsilaterální MI během pohybů pravým ukazovákem, ale aktivaci lze nalézt při pohybu ukazovákem levým (Kobayashi *et al.*, 2003). Navíc mezihemisférový přenos mezi levou a pravou MI testovaný párovou transkraniální magnetickou stimulací je zvýrazněn u těch osob s dominancí

pravé ruky, které vykazují často ipsilaterální MI aktivace při pohybech levými prsty (Kobayashi *et al.*, 2003). Vzhledem k tomu, že kontralaterální kontrakce je v naší studii kontrakce nedominantní levé ruky, mohl být bilaterální pokles aktivity SII vyvolán mezihemisférovým přenosem aktivace mezi levou a pravou motorickou kůrou. Vliv strany stimulace a dominance ruky na zdroje korové aktivity během ipsi- a kontralaterálního hradlování je potřeba doložit dalším studiem.

Změny amplitud zdrojů korových potenciálů během izometrické svalové kontrakce v této studii se liší od změn pozorovaných při dynamickém pohybu (Nakata *et al.*, 2004), obzvláště pro kontralaterální motorickou aktivitu. U dynamických pohybů nestimulované ruky vykazoval pokles amplitudy pouze zdroj v SII kůře kontralaterálně ke stimulaci (Nakata *et al.*, 2004), to kontrastuje s bilaterálním poklesem v SII při izometrické kontrakci. Vzhledem k tomu, že Nakata (2004) stimuloval levou ruku a používal stimulaci CO₂ laserem, není zcela zřejmé, zdali jsou tyto rozdíly dány pouze specifickým účinkem dynamické a izometrické kontrakce.

Tyto výsledky rozvíjejí klinické studie interakcí systémů motoriky a bolesti (Juottonen *et al.*, 2002; Schwenkreis *et al.*, 2003). Ukazují časnější pokles aktivity v SI oproti SII při ipsilaterální svalové kontrakci a opačné pořadí amplitudového poklesu během kontrakce svalů kontralaterální ruky. Pacienti s lézemi v kontralaterální SI a SII kůře mají zachované ipsilaterální odpovědi (Forss *et al.*, 1999); aktivace motorické kůry může proto modulovat zpracování unilaterálních somatosenzorických (a nociceptivních) podnětů různými drahami a dokonce obejít kontralaterální SI. Ačkoli problém paralelního nebo sériového zapojení mezi SI a SII není ještě plně rozřešen, neuromagnetické (Karhu a Tesche, 1999) a intracerebrální (Barba *et al.*, 2002) záznamy při mediánové stimulaci jasně ukazují časně odpovědi (<40 ms) v SII. Je proto pravděpodobné, že korové somatosenzorické systémy mohou použít jak paralelní, tak sériový vstup do SI a SII a že přepínání mezi těmito možnostmi závisí na stranovém vztahu somatosenzorické stimulace a svalové kontrakce.

6.2 EXPERIMENT 2 – FMR PŘI BOLESTI PROVÁZENÉ STEJNOSTRANNOU A NESTEJNOSTRANNOU IZOMETRICKOU SVALOVOU KONTRAKCÍ

Zkoumali jsme vliv stejnostranné a nestejnostranné svalové kontrakce na centrální zpracování bolesti. Z popsaných výsledků vyplývá, že pohybová aktivita vyvolává specifické změny v centrálním zpracování bolesti a mezi nestejnostrannou a stejnostrannou kontrakcí je zřejmý nesymetrický rozdíl.

6.2.1 Jednoduché kontrasty

Aktivace nalezené při samotné bolestivé stimulaci spadají mezi oblasti obvykle aktivované bolestí (Peyron *et al.*, 2000; Porro *et al.*, 2004; Apkarian *et al.*, 2005; Farrell *et al.*, 2005; Tracey, 2005). Nepřítomnost aktivace meziálních struktur je možno přisoudit typu elektrické stimulace, která aktivuje cingulární kůru pouze v podobě silné mediánové stimulace (Davis *et al.*, 1995; Davis *et al.*, 1997). Při elektrické stimulaci malé plochy prstu (Disbrow *et al.*, 1998; Oshiro *et al.*, 1998) nebo při elektrické trigeminové stimulaci (Fitzek *et al.*, 2004) je aktivace cingulární kůry nepravidelná; přehled viz Apkarian *et al.* (2005). Bolestivá specifita použité intradermální elektrické stimulace je diskutována v kap. 6.1.

Izometrická kontrakce svalů pravé, respektive levé ruky vyvolala očekávanou aktivaci v kontralaterální (vůči místu kontrakce) primární (SI/MI) a suplementární (SMA) motorické oblasti a v ipsilaterální hemisféře mozečku. Aktivaci SMA při izometrické svalové kontrakci pozoroval např. Toma *et al.* (1999); v poněkud odlišné úloze (zesílení izometrické kontrakce) byla aktivace lokalizována ve vlastní SMA (za vertikálou probíhající commissura anterior (VCA), viz Picard a Strick, 1996). V našem případě je maximum těsně před VCA a přesné určení subregionální lokalizace je nejisté. Pro přední část vlastní SMA (SMAr, Vorobiev *et al.*, 1998), se kterou by se mohlo námi pozorované ložisko krýt, byly nalezeny aktivace při představě pohybu (Stephan *et al.*, 1995; Roth *et al.*, 1996). Takovou představu by izometrická svalová kontrakce při zavřených očích mohla vyvolávat.

Souběžná kontrakce svalů pravé, anebo levé ruky a bolestivá stimulace vyvolaly aktivaci struktur, které byly aktivní během samotné bolestivé stimulace

a samotného pohybu, ovšem rozsah těchto aktivací byl změněn co do počtu aktivních voxelů i absolutní hodnoty t-statistiky.

6.2.2 Pozitivní interakce při pravostranné svalové kontrakci

Oblasti, ve kterých byl nárůst aktivace vyvolaný souběžnou izometrickou kontrakcí svalů pravé ruky statisticky významně vyšší než sumární (pozitivní interakce), patří do postranního systému sensoricko-diskriminačního (kontralaterální SI/MI, bilaterální SII) a dále byly modulovány mediální motorické a asociační oblasti (SMA, zadní cingulární kůra) a ipsilaterální mozeček.

Kromě vrátkování v zadním rohu míšním, které ovlivňuje pouze C-vláknovou aferentaci, dochází při souběžné bolestivé stimulaci a pohybu ke dvěma dějům: 1) Přípravou pohybu nebo pohybem je změněna excitabilita premotorických a motorických (Rossini *et al.*, 1999b; Liepert *et al.*, 2001; Edwards *et al.*, 2002; Sohn *et al.*, 2003; Gorsler, 2004) oblastí. Navíc pohyb mění excitabilitu sensorické kůry (Tecchio *et al.*, 2006) a stimulace motorické kůry mění excitabilitu sensorických oblastí (Enomoto *et al.*, 2001; Tsuji a Rothwell, 2002; Mochizuki *et al.*, 2004), je tedy modulována celá SI/MI. 2) Periferní vstup začínající v proprioceptorech vstupuje do sensorických a dále do premotorických oblastí, kde může dojít k interakci. Nad to vše se ještě přidávají kognitivní mechanismy pozornosti a paměti. Na poměru těchto vlivů interagujících na principu okluze, inhibice i facilitace je založena výsledná reakce motorického i noci-sensorického systému. To se pak projeví jako změna evokovaných potenciálů (viz kap. 6.1) nebo změna hemodynamických parametrů detekovaných fMR. Nárůst prokrvení v oblasti vykazující pokles EP lze vysvětlit energetickou náročností lokálních inhibičních dějů a rozdílné časové měřítko obou metod vede k vzájemně se doplňujícím výsledkům.

6.2.2.1 SI/MI

Oblast interakce v kontralaterální SI/MI zahrnovala celý shluk odpovídající motorické aktivaci. Podobné zesílení aktivity především v MI bychom pozorovali v případě silnější kontrakce při současné bolestivé stimulaci (Dettmers *et al.*, 1996b). Ovšem výsledky analýzy EMG, provedené v rámci Experimentu 1 (kapitola 5.1.1) a ukazující

stejnou sílu svalové kontrakce v obou podmínkách, tuto možnost dovolují zpochybnit. Interakce mezi pohybem a bolestí může v sensorických strukturách být důsledkem jak přímého regulačního sensoricko-motorického působení, tak nepřímého pozornostního vlivu. V zobrazovacích studiích bylo pozorováno zesílení bolesti způsobené aktivace SI při zaměření pozornosti na intenzitu bolesti (Bushnell *et al.*, 1999; Kulkarni *et al.*, 2005) a lze očekávat zvýšení pozornosti během souběžné bolestivé stimulace a motorické aktivity. Pozornostní vliv může být obousměrný – motorické úsilí zaměřuje pozornost na sensorické aspekty bolestivého stimulu a bolest mění motorickou aktivaci nutnou k udržení stejnoměrné izometrické svalové kontrakce. Výsledky Experimentu 1, kde došlo při svalové kontrakci k poklesu SEP (pokles reaktivity SI/MI na periferní bolestivou stimulaci při zvýšené hemodynamické odpovědi), dovolují preferovat eventualitu přímého sensoricko-motorického vlivu. Tuto domněnku podporuje i pozorování dezinhibice motorické kůry během izometrické kontrakce, stanovené pomocí měření amplitudy 20Hz rytmu po laserové bolestivé stimulaci (Stancak *et al.*, 2005b). Tepelná bolestivá stimulace ovšem naopak excitabilitu motorické kůry měřenou pomocí TMS snižuje (Valeriani *et al.*, 1999b). Nesoulad výsledků EP a stimulačních studií oproti fMR a hodnocení oscilací může být dáno rozdílným časovým rozlišením metod, fMR nemusela postihnout krátkodobý inhibiční efekt na SI, zatímco déle působící posílení reaktivity SI/MI oblasti dané pozorností by se na hemodynamické reakci projevilo.

Nepřítomnost pozitivní nebo negativní modulace SI/MI při kontralaterální svalové kontrakci dokumentuje odlišnost mechanismů působení ipsi- a kontralaterální kontrakce na bolestivou percepci, jak dokládají i výsledky subjektivní studie. Nutnost korové kolokalizace pro ovlivnění bolesti podporuje dřívější pozorování popisující segmentální efekt motorické aktivity na nocisenzorickou (Kemppainen *et al.*, 1985; Milne *et al.*, 1988; Paalasmaa, 1991; Pertovaara *et al.*, 1992; Kemppainen *et al.*, 1993; Kemppainen *et al.*, 2001) a somatosenzorickou percepci (Cohen a Starr, 1987; Tapia *et al.*, 1987b; Kakigi *et al.*, 1997; Forss a Jousmäki, 1998). Pozorování polysegmentálního účinku svalové kontrakce (Kemppainen *et al.*, 1985; Kosek *et al.*, 1996; Kosek a Lundberg, 2003)

jsou spojena se silnější svalovou aktivitou zahrnující větší skupiny svalů a vyžadující celkové zvýšení svalového tonu.

6.2.2.2 SII

Významná interakce v bilaterální SII při souběžné stejnostranné svalové kontrakci je pravděpodobně projevem zapojení obou SII oblastí do motorických systémů (Gelnar *et al.*, 1999), zvláště ve složitějších motorických situacích (Filippi *et al.*, 2004). V dobře prozkoumaném motorickém systému makaků je SII propojeno s několika motorickými oblastmi: F3 (vlastní SMA), F4 a F5 (ventrální premotorická oblast), z nichž SMA a F5 (BA 44) byly v naší studii také modulovány. Ablace SII vede u opic k poruše pohybové koordinace a učení (Ridley a Ettliger, 1976) a mikrostimulací SII lze vyvolat svalovou aktivitu (Mori *et al.*, 1985). Interakce pozorovaná pomocí fMR je v souladu s pozorováním změn evokovaných potenciálů a magnetických polí v SII při souběžném pohybu (Kakigi *et al.*, 1993; Kakigi *et al.*, 1995b; Inoue *et al.*, 2002; Nakata *et al.*, 2004) a izometrické kontrakci svalů ruky (Forss a Jousmäki, 1998; Lin *et al.*, 2000; Klostermann *et al.*, 2001; Experiment 1). Pozorované rozšíření oblasti aktivace může být podkladem modulace evokovaných potenciálů a polí v SII. Vzhledem k tomu, že izometrická kontrakce přitahuje pozornost ke kontrahované ruce a pozornost ovlivňuje v SII somatosenzorické evokované potenciály (Mima *et al.*, 1998) i evokované potenciály vyvolané bolestí (Yamasaki *et al.*, 2000; Timmermann *et al.*, 2001; Legrain *et al.*, 2002; Nakamura *et al.*, 2002; Qiu *et al.*, 2002; Legrain *et al.*, 2003; Qiu *et al.*, 2004), naskýtá se opět možnost pouze pozorností modulované aktivity SII, diskutovaná i v Experimentu 1 (kap. 6.1). Zobrazovací studie s pozornostní modulací bolesti (Bushnell *et al.*, 1999; Frankenstein *et al.*, 2001; Longe *et al.*, 2001; Bantick *et al.*, 2002; Brooks *et al.*, 2002; Kulkarni *et al.*, 2005) avšak ukazují především změny v inzule (případně jiných strukturách) a nikoliv přímo v SII jako tomu je u nebolestivých stimulů (Backes *et al.*, 2000). Přitom lze spíše vyloučit, že v SII pozorujeme modulovanou nebolestivou složku počítku vyvolaného smíšenou A β /A δ elektrickou intradermální stimulací, jejíž nespecificitu je nutno vzít do úvahy (viz kap. 6.1), neboť oblast interakce i samotná oblast aktivovaná bolestivou stimulací leží v oblasti OP1, která je podle metaanalýzy Eickhoffa *et al.* (2006a) aktivována preferenčně bolestí. Proti pozornostnímu vlivu

svalové kontrakce na kontralaterální SII svědčí posilující vliv levostranné kontrakce, která by pozornost měla odvádět. Pravděpodobně tedy není modulace v kontralaterální SII zprostředkována primárně pozorností, ale převážně přímou nocisenzoricko-motorickou interakcí. Ve srovnání s aktivací při nebolestivé elektrické stimulaci druhého prstu ruky (Ruben *et al.*, 2001) je ohnisko interakce asi o 1 cm laterálněji a neodpovídá somatotopické lokalizaci ruky v mapě SII. Somatotopie SII pro bolest je ovšem méně přesná a navíc méně prozkoumána.

Ipsilaterální (pravá) SII dostává rovněž aferenty z pravé strany těla (Whitsel *et al.*, 1969; Robinson a Burton, 1980b; Shimojo *et al.*, 1997; Ruben *et al.*, 2001) a může docházet k transkalózálnímu přenosu (Frot *et al.*, 1999; Stancak *et al.*, 2002), ačkoli v našem případě podle výsledků funkční konektivity došlo při souběžné svalové kontrakci k vymizení silné korelace mezi aktivacemi obou SII. K podobnému závěru dospěli Hochstetter *et al.* (2001), kteří navíc pozorovali při souběžné uni- i bilaterální taktilní stimulaci negativní interakci v SII s převahou kontralaterálních vstupů na aktivaci SII. Z našich pozorování vyplývá, že aktivita ipsilaterální SII souvisí s aktivitou ipsilaterální BA 31. V kontra- a ipsilaterální SII byl vliv stejnostranné motorické aktivity výrazně odlišný. To ukazuje i odlišné chování obou SII v jednotlivých podmínkách (viz Obr. 8A): oblast interakce v kontralaterální SII nereagovala na bolest, při pohybu byla deaktivována a reagovala teprve na kombinaci podmínek – mohlo by tedy jít o specifickou oblast pro bimodální (nociceptivně-motorickou), anebo bidigitální stimulaci – zatímco oblast interakce v ipsilaterální SII reagovala nespecificky (byť kvantitativně odlišně) na všechny podmínky. Oblast v kontralaterální SII reagovala podobným způsobem na stejnostrannou i nestejnostrannou kontrakci. Navíc je potřeba vzít v úvahu možnost vlivu nedominance levé ruky na způsob modulace SII v naší studii. Jak bylo diskutováno pro Experiment 1, ipsilaterální motorická aktivace je častější pro nedominantní ruku (Kobayashi *et al.*, 2003).

6.2.2.3 Frontální operkulum

Oblast frontálního operkula vykazující interakci zasahovala do kontralaterální premotorické oblasti BA 6 a do BA 44. BA 44 je premotorickou kůrou (Fink *et al.*, 1997) odpovídající oblasti F5 u makaků (Matelli *et al.*, 2004). Aktivace této oblasti byla pozoro-

vána při představě jemného úchopu (Decety *et al.*, 1994; Grafton *et al.*, 1996) podobného našemu izometrickému úkolu. Navíc zdroje v odpovídající oblasti kontralaterálního frontálního operkula byly pozorovány v EEG studiích při stejném typu bolestivé stimulace (Howland *et al.*, 1995; Stancak *et al.*, 2005a). Modulace aktivity předního frontálního operkula je tedy jak specifická pro elektrickou bolestivou stimulaci, tak je známkou modulace motorického systému, konkrétně přípravy a případně vnitřní vizualizace úchopu (spolu s SMA).

6.2.2.4 Cingulární kůra

Kontralaterální i ipsilaterální SII jsou propojeny na mediální ploše hemisféry s SMA a mediální cingulární kůrou (Preuss a Goldman-Rakic, 1989), které jsou součástí „*pain matrix*“ i motorického systému. Zvláště střední cingulární kůra je podle souhrnných a komparativních studií (Kwan *et al.*, 2000; Paus, 2001; Vogt *et al.*, 2003; Vogt *et al.*, 2004; Vogt, 2005) často aktivována během kognitivních a motorických paradigmat a slouží jako vyšší emoční a motorická oblast hodnotící emoční náboj situace a provádějící výběr odpovědi.

Korová oblast BA 31 vykazovala pozitivní interakci bilaterálně. Makroanatomicky patří již do prekuneu, je funkčním pokračováním střední i zadní cingulární kůry a přechodem do mediální kůry parietální (Vogt *et al.*, 2004). Behaviorální koreláty aktivace této oblasti nejsou příliš jasné. Lze vycházet z podobnosti s okolními oblastmi (střední, zadní cingulární kůra a prekuneus). Dvě poslední se podílejí na vizuální prostorové orientaci, uvědomění si sebe sama a autobiografické a epizodické paměti (Vogt *et al.*, 2004; Vogt, 2005; Cavanna a Trimble, 2006). Vogt (2005) zmiňuje několik studií, které pozorovaly aktivaci zadní cingulární kůry při bolestivé stimulaci. Fink *et al.* (1997) našli aktivaci v okolí BA 31 při pohybu ruky. BA 31 je také součástí souboru oblastí vykazujících vysokou aktivitu v klidovém stavu, tzv. „*default mode*“ aktivita (Raichle *et al.*, 2001; Fox *et al.*, 2005; Cavanna a Trimble, 2006). Z grafu sumarizujícího aktivace v BA 31 (Obr. 8A) je zřejmé, že k interakci došlo v podstatě navrácením klidové (tedy z hlediska relativní změny BOLD nulové) „*default mode*“ aktivity během kombinované podmínky v porovnání se samostatnou bolestí, anebo motorickou aktivitou, oběma provázenými deaktivací. Vzhledem k tomu, že „*default mode*“ aktivita doprovázející

kognitivní procesy je porušována jakoukoli zevní stimulací nebo činností, souhlasí výsledky s poklesem salience bolestivého stimulu při interakci bolestivé stimulace a pohybu.

Greicius *et al.* (2003) provedli analýzu konektivity během „*default mode*“; našli v klidu i při vizuální stimulaci pozitivní korelaci mezi PCC a ventrální ACC. Lokalizace ventrálního ACC ve výše zmíněné studii odpovídá naší pACC, která vykazovala ve všech podmínkách deaktivaci (a negativní interakci, viz dále a Obr. 8B). V porovnání se studií Greicia *et al.* (2003) jsme ani v jedné podmínce korelaci mezi BA 31 a pACC nenalezli. V kombinované podmínce BA 31 negativně korelovala s rACC (oproti pACC je ventrálně a vykazují negativní korelaci). Další korelující oblasti byly v SMA, SI/MI, ipsilaterální SII, mozečku a kmeni. Je otázkou, zda během kombinované podmínky oslabená aktivita rACC dezinhoboala BA 31, a tím umožnila obnovení „*default mode*“ aktivity, nebo jestli BA 31 (pod vlivem ostatních oblastí) potlačila aktivitu rACC (a kmene) s případným analgetickým účinkem. Rozbor anatomické konektivity prekuneu, který sousedí s BA 31, ukazuje u opic spoje se zadní cingulární kůrou, SMA, přední cingulární kůrou a mozkovým kmenem (Cavanna a Trimble, 2006), tedy oblastmi jejichž aktivita dobře korelovala s BA 31. Vzhledem k předpokládaným funkcím BA 31 je třeba dále zvážit také možnost ovlivnění percepce intenzity bolestivé stimulace v SI/MI při zesílení vazby s kontralaterální BA 31, jako korelát změny prostorové pozornosti. V souvislosti s rozbohem zadní cingulární oblasti je zajímavý nález dvou zdrojů evokované aktivity na mediální ploše při použití EEG (viz kap. 6.1), silný zadní zdroj v prekuneu/zadní cingulární kůře vrcholil s latencí 180 ms (dříve než přední cingulární) a stejnostrannou svalovou kontrakcí byl posílen, což by mohlo souviset s dezinhibicí zadní cingulární kůry.

6.2.2.5 SMA

Nejvyšší strukturou motorického systému modulovanou bolestí je zřejmě SMA. Oblast aktivní jak při pohybu, tak pozitivně interagující při současné bolestivé stimulaci má maximum těsně před VCA a nelze tedy příliš přesně rozhodnout o její funkční lokalizaci. Buď jde o pre-SMA, nebo rostrální suplementární motorickou oblast (SMAr, Vorobiev *et al.*, 1998). Vlastnosti pre-SMA, jejíž stimulace vede k zástavě pohybu, po-

citu nutkání k pohybu, nebo pocitu začínajícího pohybu, se liší od „vlastní SMA“ (přehled viz Matelli *et al.*, 2004). Pre-SMA je aktivní spíše při komplexních pohybech vyžadujících rozhodnutí o směru pohybu, při pohybových sekvencích a při motorickém učení, zatímco SMAr se účastní pohybové představitosti nebo časování (Macar *et al.*, 2004). Úvaha, že k modulaci došlo v pre-SMA, by naznačovala silnější inhibici bolesti spouštěné obranné pohybové aktivity, nebo silnější potřebu udržovat stejnoměrnou sílu kontrakce během fázické nepříjemné bolestivé (a tudíž rušivé) stimulace. Případná aktivace SMAr by mohla souviset se změnou motorické představy pohybu doprovázeného bolestivou stimulací nebo případně odhadování časových parametrů repetitivní stimulace. Z hlediska konektivity se při svalové kontrakci funkční zapojení SMA přeskupí z přímého propojení s SI/MI a SII na zprostředkované spojení přes mozeček a případně BA 31, což podtrhuje centrální roli dvou posledně zmíněných struktur pro řízení svalové kontrakce během bolestivé stimulace.

6.2.2.6 Mozeček

Oblast v mozečku vykazující signifikantní interakci zasahuje částí mimo oblast aktivovanou pohybem. Somatotopicky jde o region odpovídající somatosenzorické (Bushara *et al.*, 2001) i motorické (Grodd *et al.*, 2001) reprezentaci pravé ruky. Mozeček je stále více spojován s nocicepcí nejen jako prostředník motorické odpovědi, ale také jako přímá senzorická a nociceptivní modulační oblast (Saab a Willis, 2003) a hemisféry i vermis obsahují oblasti citlivé na nepříjemnost pociťované bolesti (Helmchen *et al.*, 2003). Hlubší porozumění funkci mozečku v nocicepci ještě chybí. Z pohledu funkční konektivity během souběžné svalové kontrakce a bolestivé stimulace dojde k silnému provázání mediálních motorických oblastí a SI/MI s ipsilaterální hemisférou mozečku. V souvislosti se zvýšenou korelací SI/MI a mozečku je zajímavé pozorování Lufta *et al.* (2005), že mozeček je zodpovědný za zvýšení excitability motorické kůry po periferní stimulaci. Vzhledem k tomu, že takto zesílené vazby BA 31 a CRBL s SI/MI se objevily pouze při interakční podmínce, lze je považovat za zásadní reakci motorického systému na rušivou bolestivou stimulaci.

6.2.3 Negativní interakce při pravostranné svalové kontrakci

Oblasti, které vykazovaly negativní interakci, se nalézaly na přední mediální ploše hemisfér (mediální orbitofrontální kůra, přední cingulární kůra), v temporálním pólu a v kmeni.

Ohnisko interakce v zadní části přední cingulární kůry leží v oblasti vykazující „*default mode*“ aktivitu a bylo rozebráno výše. Ventrálněji umístěná subgenuální cingulární kůra (sACC) je spojována s afektivním prožíváním a jeho visceromotorickými a autonomními projevy (Vogt *et al.*, 2004; Vogt, 2005). Ploner *et al.* (2002) našel v sACC generátor odpovědi na specifickou stimulaci bolestivých C-vláken. Subgenuální ACC se aktivuje také např. při prožívání smutku (George *et al.*, 1995; Levesque *et al.*, 2003), při zaměření pozornosti na emoční náboj obrazu (Lane *et al.*, 1997), nebo při zaměření pozornosti na nepříjemnost bolesti (Kulkarni *et al.*, 2005). Její poškození (spolu s orbitofrontální kůrou) ovlivňuje zpracování emocí (Hornak *et al.*, 2003). Hlavní spoje vedou z amygdaly (Vogt a Pandya, 1987) a do orbitofrontální kůry (Barbas a Pandya, 1989). Přední mediální prefrontální kůra je tedy modulována souhrou pozornosti a emocí. Simpson *et al.* (2001a; 2001b) našli s použitím PET pokles aktivity v BA 32 a BA 10 jak při postupném učení složité kognitivní úloze, doprovázenému snížením úzkosti (Simpson *et al.*, 2001b), tak při očekávání bolestivého stimulu, kdy byla velikost deaktivace mediální prefrontální kůry nepřímo úměrná prožívané úzkosti (Simpson *et al.*, 2001a). Můžeme tedy v našem případě analogicky předpokládat redukci úzkosti během kombinované stimulace oproti samotné bolestivé a samotné elektrické stimulaci.

Spolu s rACC je často aktivní orbitofrontální kůra (Koski a Paus, 2000), která kromě chuťové a čichové sekundární somatosenzorické kůry obsahuje multimodální oblasti podílející se na hodnocení odměny a na učení závislém na odměně (Rolls, 2004), případně při anticipaci nepříjemného vizuálního podnětu (Nitschke *et al.*, 2006) a při hodnocení odměny (Ernst *et al.*, 2004). Aktivita orbitofrontální kůry a sACC byla modulována elektrickou terapeutickou stimulací *ganglion trigeminale* (O'Doherty *et al.*, 2003; Willoch *et al.*, 2003). Navíc byla pozorována aktivace orbitofrontální kůry při potlačování smutku (Levesque *et al.*, 2003).

Smutné scény vyvolaly aktivaci v temporálním pólu (BA 38) (Levesque *et al.*, 2003) podobně jako zaměření pozornosti na emoční náboj situace (Lane *et al.*, 1997), vciťování do emočního stavu druhé osoby (Farrow *et al.*, 2001), nebo pohlavní vzrušení (Beauregard *et al.*, 2001). Mezi ostatní systémy, které aktivují oblasti temporálního pólu, patří sémantické zpracování (Perani *et al.*, 1999), zpracování jmen a tváří (Gorno-Tempini *et al.*, 2000) a topografická paměť (Maguire *et al.*, 1997).

Během stejnostranné svalové kontrakce tedy došlo k deaktivaci (v souvislosti se změnou aktivity oblasti BA 31) v systému provázaných oblastí, které se podílí na hodnocení emočního náboje a odměnné hodnoty podnětů a jejich anticipaci, což by vypovídalo o nižší prožívané nepříjemnosti bolestivého podnětu, v souhlasu s pozorovaným poklesem subjektivní intenzity podnětu při stejnostranné svalové kontrakci.

Navíc jsme pozorovali negativní modulaci oblastí předního a laterálního kmene, u nichž lze předpokládat zapojení do descendentních antinocicepčních systémů (Kakigi, 1994; Petrovic *et al.*, 2002a; Petrovic *et al.*, 2004b; Tracey, 2005). Obě oblasti byly ovšem ve všech podmínkách deaktivovány, což komplikuje podrobnější interpretaci jejich zapojení do výše zmíněných modulačních mechanismů. Vzhledem k lokalizačním potížím v této oblasti je potřeba provést podrobnější studii s vysokým rozlišením (high-field fMR) zaměřenou na chování kmenových struktur.

6.2.4 Interakce při levostranné svalové kontrakci

Bolestivá stimulace při kontralaterální, levostranné, svalové kontrakci vyvolala pozitivní interakci v menší skupině oblastí, které kromě okcipitální kůry byly všechny neaktivní nebo deaktivované během samotné bolesti. Pozitivní interakce je tedy třeba interpretovat opatrně.

Interakční oblast v kontralaterální SII leží v oblasti, kde došlo k interakci při stejnostranné kontrakci a vykazuje podobné chování v jednotlivých podmínkách (Obr. 8C). Motorická aktivita tedy moduluje aktivitu kontralaterální SII bez ohledu na stranu kontrakce, ale tato modulace nevede při nestejnostranném pohybu ke změně subjektivní percepce bolesti. Zde se hemodynamická data liší od výsledků analýzy EEG, kde došlo k rozdílné modulaci odpovědi SII při svalové kontrakci stejnostranné (facilitace) a nestejnostranné (raná inhibice).

Ipsilaterální SII je modulována pouze při stejnostranné kontrakci, kdy koreluje v aktivaci s ipsilaterální BA 31, která se modulace nestejnostrannou kontrakcí nezúčastnila. Rozporné nálezy při modulaci bolesti v SII nejen pohybem vyžadují podrobnější zacílené experimenty.

Bazální ganglia jsou nejen motorickou strukturou, ale mají i senzorické a kognitivní funkce (Haber a Gdowski, 2004). Některé zvířecí (Chudler, 1998) i humánní (Bingel *et al.*, 2002) studie našly jejich aktivaci při bolesti, navíc aktivaci somatotopickou (Bingel *et al.*, 2004a). V našem případě došlo během kombinované stimulace k vymizení deaktivace. Případnou podobnou reakci při pravostranné kontrakci by pravděpodobně zastínila motorická aktivace bazálních ganglií, nelze tedy rozhodnout, zdali jde o reakci specifickou pro nestejnostrannou svalovou kontrakci.

Interakce v dalších oblastech jsou projevem aktivací mechanismů specifických pro nestejnostrannou svalovou kontrakci. Střední horní oblast inzuly patří do dysgranulární přechodné oblasti. Zdá se, že vykazuje více somatosenzorické rysy (Cerf-Ducastel *et al.*, 2001). Je v blízkosti pravostranné přední inzuly asociující autonomní, viscerální a somatosenzorické podněty (Craig, 2003a). Aktivace přední inzuly tepelnou bolestí se při odvedení pozornosti přesouvá do střední inzuly (Brooks *et al.*, 2002), která je specificky aktivována bolestí pociťovanou u sebe (v porovnání s bolestí jiné osoby, Singer *et al.*, 2004). Aktivace pravostranné inzuly tedy podporuje domněnku, že při kontralaterální svalové kontrakci v souběhu s bolestivou stimulací dojde především k odvedení pozornosti.

Aktivaci okcipitální kůry by při současné kontralaterální kontrakci mohly vyvolat zrakové představy doprovázející odvedení pozornosti, což by mohlo souviset s negativní modulací ve frontálním okohybném poli (Obr. 8D). Aktivace okcipitální kůry byla pozorována při bolestivé stimulaci vzácně, pravděpodobně pouze při distenzi žaludku (Ladabaum *et al.*, 2001).

Oproti kontrakci svalů ipsilaterálně k bolestivé stimulaci je účinek kontralaterální svalové kontrakce málo výrazný a vykazuje známky nespécifického odvedení pozornosti. Toto pozorování souhlasí se subjektivními daty i dřívějšími psychofyzickými studiemi (Kemppainen *et al.*, 1985; Milne *et al.*, 1988; Paalasmaa, 1991; Pertovaara *et al.*,

1992; Kemppainen *et al.*, 1993; Kemppainen *et al.*, 2001) neprokazující vliv kontralaterální kontrakce na bolest.

6.2.5 Shrnutí

Lze uzavřít, že k nejvýraznějším změnám ve zpracování bolestivé informace při ipsilaterální (pravostranné) svalové kontrakci, kterou doprovází efekt úlevy od bolesti, dochází přímým centrifugálním mechanismem v laterálním sensoricko-diskriminačním systému, a dále v systému limbickém a antinocicepčním. Souběžná nestejnostranná kontrakce má převážně nespecifický distrakční vliv.

Vlivem ipsilaterální bolestivé stimulace se změnil vzorec aktivace a konektivita v motorickém systému. Zesílila se aktivace SI/MI, premotorická kontrola kontrakce (do níž se zapojilo i frontální operkulum, BA 44) se svým těžištěm pravděpodobně přesunula z SMAr (příp. pre-SMA) do BA 31. SMA byla ovšem při stejnostranné kontrakci také více aktivní, snad jako projev změněné motorické představy pohybu. Obě posledně jmenované mediální struktury vytvořily silnou vazbu s mozečkem. Izometrická motorická aktivita byla tedy narušena souběžnou bolestivou stimulací a bylo nutno zapojit více kontrolních struktur do jejího řízení.

Diskriminační sensorické koreláty percepce (vnímání polohy a intenzity stimulu) se příliš nezměnily. Modulační vliv pohybu na SI/MI byl dán spíše přímou motorickou interferencí (levostranná interakce SI/MI nemodulovala). Interakce v bilaterálním parietálním operkulu se nalézá mimo somatotopickou reprezentaci ruky v SII. V kontralaterální SII byla interakce nalezena při kontrakci svalů stejnostranné i nestejnostranné ruky a pro obě strany stimulace byl vzor aktivace kontralaterální SII stejný. Je tedy možné předpokládat, že jde o pozornostně nezávislý projev sensorimotorické integrace. Nestejnostranná interakce v ipsilaterální SII se zdá být závislá na vymizení deaktivace BA 31, ke kterému došlo pouze při nestejnostranné kontrakci. V této souvislosti lze také předpokládat vliv dominance ruky na lateralitu zpracování bolesti při pohybu. Ani údaje z EEG a MEG studií týkající se vlivu izometrické svalové kontrakce na bolestivou a nebolestivou stimulaci v SII nejsou jednoznačné, a proto bez dalšího studia je zatím otázka modulace SII pohybem nejasná.

Jako zásadní se pro modulaci bolesti pohybem jeví oblast BA 31 s prokázanými motorickými, senzoryckými i kognitivními (pozornostními a paměťovými) funkcemi a navzájem propojující somatosenzorické oblasti, cingulární afektivní oblasti, SMA a kmen. Patří do souboru oblastí vykazujících „*default mode*“ aktivitu a obnovení této aktivity se objevilo právě v souvislosti s poklesem percipované bolestivosti stimulu a snížením aktivace v rostrální cingulární kůře (spojené s emocemi). Emoční uvolnění a změna emočního náboje situace se projeví poklesem aktivity ve skupině navzájem anatomicky propojených oblastí (navíc propojených s kmenem). Jmenovitě jde o subgenuální cingulární, orbitofrontální a temporopolární kůru, negativní interakcí ukazující na pokles úzkosti (Simpson *et al.*, 2001a), dobře korespondující s poklesem subjektivního hodnocení bolesti. Tento vzorec rostrálních mediálních deaktivací při levostranné svalové kontrakci chyběl, a to vysvětluje nepřítomnost analgetického efektu a spolu s modulací nespecifické inzulární oblasti a okcipitální kůry ukazuje na převažující pozornostní modulaci.

Na spojitost korového hradlování s úzkostí a na jeho centrální původ poukazuje i nižší hradlování u pacientů s obsesivně-kompulzivní poruchou (Rossi *et al.*, 2005). Poruchy senzomotorické integrace jsou časté u mnoha chronických onemocnění (Abbruzzese a Berardelli, 2003), to do budoucnosti nabízí možné klinické využití kombinované fMR a EEG analýzy a vytyčuje další směry výzkumu.

6.3 EXPERIMENT 3 – FMR PŘI SOUČASNÉ BOLESTIVÉ A NEBOLESTIVÉ STIMULACI

Použili jsme stimulaci *nervus medianus* a tepelnou bolestivou stimulaci podané buď samostatně, nebo současně, abychom zhodnotili změny mozkové aktivace během interakce mezi bolestí a nebolestivou somatosenzorickou stimulací. Při samostatném podání mediánová a bolestivá tepelná stimulace aktivovaly obvyklé oblasti nalezené v mnoha předchozích studiích používajících nebolestivou taktilní nebo mediánovou stimulaci (Coghill *et al.*, 1994; Davis *et al.*, 1998; Disbrow *et al.*, 1998; Gelnar *et al.*, 1999; Boakye *et al.*, 2000; Bingel *et al.*, 2004b) a tepelnou bolestivou stimulaci (Peyron *et al.*, 2000; Porro *et al.*, 2004; Apkarian *et al.*, 2005; Farrell *et al.*, 2005; Tracey, 2005).

Nález deaktivace ipsilaterální sensorimotorické kůry ve všech podmínkách vypovídá o její inhibici (Stefanovic *et al.*, 2004). Je podobný nálezům při taktilní stimulaci (Hlushchuk a Hari, 2006; Lipton *et al.*, 2006) a pohybu (Allison, 2000; Liepert *et al.*, 2001; Hamzei *et al.*, 2002; Newton *et al.*, 2005) a podporuje nálezy Valerianiho *et al.* (1999b) o inhibičním vlivu bolesti na motorickou kůru.

Z předchozích studií zkoumajících interakci somatosenzorických vstupů vyvozujeme možné neuronální mechanismy. Může jít o prostou sumaci dvojí stimulace, nebo naopak o laterální inhibici, případně okluzi při souměrné stimulaci, ke které pravděpodobně dochází v SII, nebo o mnohotnou konvergenci paralelně zpracovávaných informací ve vyšších multimodálních strukturách.

Hlavním nálezem naší studie je nárůst a současně v jiných místech pokles aktivity, při současné bolesti a nebolestivé stimulaci periferního nervu oproti součtu aktivit při jednoduchých podmínkách, především v oblastech diskriminačního, afektivního a antinociceptivního systému mozku.

6.3.1 Pozitivní interakce

6.3.1.1 Thalamus

Velký shluk voxelů v levé operkuloinsulární kůře vykazující pozitivní interakci lze podle lokálních maxim rozdělit na operkulární část a insulární ohniska, globální maximum v putamen a thalamus. Voxely vykazující pozitivní interakci v thalamu ležely převážně v mediální části obsahující *nucleus medialis* a intralaminární jádra. Z těchto dvou pouze intralaminární jádra dostávají spinothalamické vstupy z Rexedovy laminy I zadního rohu míšního, zatímco mediální jádro slouží především kortikokortikálním spojením (přehled viz Percheron, 2004). Zvýšení aktivity při kombinované stimulaci (Obr. 14a) tedy může být výsledkem silnějšího korového zpracování, nebo aktivní modulace thalamokortikálního přenosu v mediálním systému bolesti shora.

6.3.1.2 Operkuloinsulární kůra

Sekundární somatosenzorická oblast a zadní granulózní inzula kromě výrazné funkce v somatosenzorické percepci dostávají přímou thalamokortikální projekci ze spinothalamické dráhy (Frot *et al.*, 2001; přehled viz Mountcastle, 2005b). Oblast SII,

stejně jako přední inzula vykazuje závislost na intenzitě bolesti (Casey *et al.*, 1994; Casey *et al.*, 1996; Davis *et al.*, 1998; Coghill *et al.*, 1999; Bornhovd *et al.*, 2002). Pomocí SEF bylo zjištěno, že bilaterální SII reagují na souběžnou bilaterální i unilaterální taktilní stimulaci poklesem evokované aktivity (Hoechstetter *et al.*, 2001), podobně jako na bimodální souběžnou bolestivou a nebolestivou stimulaci (Torquati *et al.*, 2003), prokazující multimodální integrační funkci. Vzhledem k prostorovému rozlišení zdrojové analýzy SEF může být ovšem zdroj SEF v SII i v inzulární kůře. Oblasti SII a inzuly vykazující pozitivní interakci sledují stranové preference obvyklé pro aktivace vyvolané bolestivou stimulací, tedy kontralaterální predominanci v zadních částech inzuly a v SII (OP1) a bilateralitu v přední a střední inzule (Farrell *et al.*, 2005). Komplex SII–zadní horní inzula vykazuje spíše charakter oblasti senzorio-diskriminační (včetně somatotopie pro bolest, Brooks *et al.*, 2005), zatímco přední a střední inzula slouží termoreceptci (Craig *et al.*, 2000), integraci s jinými interoceptivními stimuly a dalšímu přenosu do limbického systému (Craig, 2003a). Kromě kontralaterální SII jsme při souběžné stimulaci pozorovali nárůst aktivity také v malé části ipsilaterální SII oblasti, což souhlasí s pozorováním bilaterální modulace SII při souběžné bolestivé a nebolestivé stimulaci ve studii Torquatiho *et al.* (2003). Zdá se, že při našem paradigmatu byly modulovány jak senzorio-diskriminační, tak afektivně-vegetativní složka bolesti v operkuloinzulárního komplexu. Modulace bilaterální SII a zadní části kontralaterální inzuly zřejmě odráží hodnocení intenzity a prostorových vztahů obou souběžných podnětů. Vlivy pozornosti, pozorované v SII i v inzule (Bushnell *et al.*, 1999; Peyron *et al.*, 2000; Frankenstein *et al.*, 2001; Longe *et al.*, 2001; Bantick *et al.*, 2002; Brooks *et al.*, 2002; Porro *et al.*, 2004; Apkarian *et al.*, 2005; Kulkarni *et al.*, 2005) nejsou pravděpodobně příliš silné, neboť během obou podmínek s bolestivou stimulací pozornost stejně silně vázala výraznější bolestivá tepelná stimulace. Na druhé straně modulace přední inzuly ukazuje na změnu vnitřního hodnocení tepelné bolesti a modulaci emočního stavu, který se projevil dále také jako interakce v orbitofrontální kůře.

Pozorované zesílení aktivity v senzoričných oblastech souhlasí s neprůkaznou změnou subjektivní bolestivé percepce. Ovšem i případná inhibiční aktivita se může projevit zvýšením BOLD signálu, jak bylo dovozeno z výsledků Experimentu 1 a 2.

6.3.1.3 Bazální ganglia

Globální maximum SPM-t mapy kontrastu pro pozitivní interakci se v naší studii nacházelo v putamen a souvisle přecházelo do inzulární kůry, s níž může souviset díky použitému 10mm hladicímu prostorovému filtru. Úloha bazálních ganglií při vnímání bolestivých i nebolestivých podnětů je obecně přijímaná (pro přehled viz Chudler a Dong, 1995; Brown *et al.*, 1997; Brooks *et al.*, 2005). Aktivace putamen je známa částečnou somatotopií (Bingel *et al.*, 2004a) a některé jeho neurony vykazují intenzitně závislou aktivitu při tepelné bolesti, zatímco jiné aktivitu multimodální (Chudler a Dong, 1995) a jiné dokonce aktivitu závislou na odměně (Apicella *et al.*, 1992; Schultz, 2002). Putamen přijímá hlavní aferentaci z thalamu a dále z SI, SII, PPC a VLPFC (Chudler a Dong, 1995), většinou z oblastí modulovaných při souběžné mediánové stimulaci. Obecně je bolestí vyvolaná aktivita bazálních ganglií přikládána přípravě a koordinaci únikové reakce, nebo naopak inhibici těchto reakcí v experimentálních podmínkách, ale může být také důsledkem hodnocení odměny (Becerra *et al.*, 2001). Obecněji byl navržen model bazálních ganglií jako systému pro výběr odpovědi mezi různými motorickými nebo kognitivními systémy v případě konfliktu motivací (Redgrave *et al.*, 1999). Lze shrnout, že zesílená aktivace putamen během interakční podmínky (Obr. 12e) je konzistentní se zvýšením vstupů z SII, PPC a případně prefrontální kůry a může být odrazem větších výpočetních nároků na výběr motorické nebo kognitivní odpovědi v případě dvou souběžných stimulací.

6.3.1.4 SI a zadní parietální kůra

Primární somatosenzorická oblast vykazovala aktivaci pouze v hloubce *sulcus centralis* v oblasti 3a podle Brodmanna, která obsahuje především projekci svalových aferentů (Mountcastle, 2005b). Ovšem Craig (2003a) tvrdí, že oblast 3a je hlavním cílem spinothalamické projekce v přední parietální kůře (spolu s přední inzulou s přepojením v zadní části ventrálního mediálního jádra thalamu) sloužící propojení nocicepce a motoriky. Area 3a má spoje s cingulární kůrou, inzulou a premotorickými oblastmi (Darian-Smith *et al.*, 1993). Konvergence motorických, somatosenzorických a nociceptivních informací může vysvětlit pozitivní interakci v této oblasti.

Zadní parietální kůra jako vyšší somatosenzorická oblast bývá při bolesti často aktivována (Peyron *et al.*, 2000) a její aktivace je pravděpodobně spojena s kognitivní evaluací lokalizovaného podnětu, na který je zaměřena pozornost (Peyron *et al.*, 1999), nebo přípravou motorické odpovědi.

6.3.1.5 Cingulární kůra

Oblast interakce ve střední cingulární kůře odpovídá místu, kde i mnoho dalších studií našlo aktivaci vyvolanou bolestí (Peyron *et al.*, 2000; Vogt, 2005). Podle rozdělení navrhovaného Vogtem (2005) tento region spadá do přední části střední cingulární kůry, tedy motorického cingula, asociovaného také se strachem a vyhýbavým chováním. Vzhledem k tomu, že hypnotickou sugescí navozené snížení nepříjemnosti bolesti snižuje aktivitu v této oblasti (Rainville *et al.*, 1997), předpokládáme v našem případě zesílení vnitřní negativní valence a zvýšení tendence vyhnout se kombinovanému stimulu během současné PNS. Modulační techniky použité v dřívějších studiích k ovlivnění MCC nepoužívají zevní stimulaci a za zvýšení aktivity může být zodpovědná konvergence v multimodálních oblastech cingulární kůry. Spolu s nárůstem v MCC došlo ke snížení aktivity v subgenuální ACC a orbitofrontální kůře a to vypoovídá o modulaci jiných aspektů emočního doprovodu bolesti. Nejednoznačnost v chování cingulární kůry by mohla souviset s neprůkaznými výsledky subjektivních testů a bude podrobena dalšímu zkoumání. V našem experimentu jsme se zaměřili na úvodní fázi senzorní bimodální interakce, zatímco klasická terapeutická TENS vyžaduje pro svůj účinek alespoň 10 minut působení (Chesterton *et al.*, 2002; Chesterton *et al.*, 2003). Zvýšení aktivity v MCC je pravděpodobně dáno sumovanou počáteční nepříjemností interkurentní mediánové stimulace, která se při plném nástupu modulačního efektu bude pravděpodobně dále měnit.

6.3.1.6 Prefrontální kůra

Laterální prefrontální kůra se účastní „*top-down*“ modulace kmenového zpracování bolesti (Lorenz *et al.*, 2003). Navíc bylo prokázáno, že bilaterální aktivace ventrolaterální prefrontální kůry koreluje se subjektivním hodnocením nepříjemnosti i intenzity bolesti během kapsaicinové tepelné alodynii (Lorenz *et al.*, 2002; Lorenz *et al.*, 2003).

Námi použitá pulzní bolestivá stimulace vyvolává hyperalgie (Mauderli, 2003), což vysvětluje masivní aktivaci VLPFC při samotné bolestivé stimulaci a její pokles za souběžné PNS naznačuje snížení prožívané bolestivosti.

Orbitofrontální kůra je propojena s kmenem, amygdalou, inzulou, PPC a dalšími oblastmi (pro přehled viz Rolls, 2004). Aktivace LOFC bolesti byla pozorována během placebo analgézie (Petrovic a Ingvar, 2002; Petrovic *et al.*, 2002a; Lieberman *et al.*, 2004), anticipace analgézie (Wager *et al.*, 2004), při kognitivní distrakci vyvolávající snížení bolesti (Petrovic a Ingvar, 2002) a během emoční modulace placebem (Petrovic *et al.*, 2005). Obecný pohled na funkci orbitofrontální kůry naznačuje, že aktivace orbitofrontální kůry je vyvolávána asociací multimodálních vstupů, jejich emočním hodnocením, očekáváním odměny nebo trestu a asociacím učení (*stimulus-reinforcement association learning*, Rolls, 2004). Ačkoli pokusné osoby v našem experimentu nebyly informovány o testované hypotéze, je smysluplné předpokládat, že očekávaly změnu v percepce bolesti při současné PNS, a tím se vyvolala změna emočního stavu a placebo podobné očekávání úlevy od bolesti, projevující se aktivací LOFC.

6.3.1.7 Kmen mozkový

Mozkový kmen je jednou z hlavních oblastí descendentního analgetického systému (Saade *et al.*, 1985; Saade *et al.*, 1999; Petrovic *et al.*, 2004b; Tracey, 2005; Fields *et al.*, 2006). Zobrazovací studie popisují aktivaci kmene při samotné bolesti (Hsieh *et al.*, 1996), dále při placebo a opioidní analgézi (Petrovic *et al.*, 2004b) a distrakcí způsobené analgézi (Tracey *et al.*, 2002). Nejčastěji zmiňovanou oblastí je periakveduktální šed' (PAG), zatímco oblast ventrálního pontomezencefalického přechodu nalezená v naší studii by mohla odpovídat *nucleus praetectalis anterior*, ovšem lokalizační přesnost metody je v těchto místech nedostatečná. Kmenové aktivace v mediálním pontomezencefalickém přechodu byly dále nalezeny během placebo analgezie (Wager *et al.*, 2004, Talairachovské souřadnice: [-2 -26 -12]), nebo v prvních pěti minutách tonické chladové bolesti (Petrovic *et al.*, 2004b, souřadnice: [-10 -22 -20]). Kulkarni *et al.* (2005) pozorovali korelaci mezi nepříjemností bolesti a fMR aktivací v horním kmeni (ventrální pontomezencefalický přechod). Na stejném místě byla popsána aktivace během terapeutické stimulace motorické kůry (Garcia-Larrea *et al.*, 1999). Aktivita v kmeni, jak

známo, koreluje s aktivitou v mediálním thalamu (Lorenz *et al.*, 2003), orbitofrontální kůře (Petrovic *et al.*, 2000), rACC/MCC (Wager *et al.*, 2004) a DLPFC (Lorenz *et al.*, 2003; Wager *et al.*, 2004), tedy v strukturách, které byly v naší studii téměř všechny modulovány. Navíc existují dráhy spojující rostrální cingulární kůru s PAG (Fields *et al.*, 2006). Proto předpokládáme, že aktivace kmene pozorovaná při kombinované mediánové stimulaci a tepelné bolestivé stimulaci v Experimentu 3 dokládá zapojení descendentního antinocicepčního systému vyvolané modulací orbitofrontální a střední cingulární kůry a dalších limbických struktur. Aktivace descendentního antinocicepčního systému doplňuje segmentální a suprasegmentální míšní mechanismy, které se účastní modulace bolesti při periferní nervové stimulaci (Garcia-Larrea *et al.*, 2000; Sluka a Walsh, 2003; Melzack *et al.*, 2006), přičemž supraspinální a spinální mechanismy mohou snižovat bolest v součinnosti.

6.3.1.8 Mozeček a temporální lalok

Aktivace mozečku není při zobrazování bolesti vzácná (Peyron *et al.*, 2002; Farrell *et al.*, 2005); objevuje se ve vermis i hemisférách a vykazuje závislost na intenzitě (Coghill *et al.*, 1999) a nepříjemnosti bolesti (Helmchen *et al.*, 2003). Očekávání bolesti aktivuje oblasti mozečkové hemisféry (Ploghaus *et al.*, 1999) a dokazuje roli cerebela v antinocicepčním prefrontálně-inzulárně-kmenovém systému (Saab a Willis, 2003). Aktivace vermis, pozorovaná během modulace bolesti periferní nervovou stimulací pod vlivem modulované ventrolaterální prefrontální kůry a středního cingula, může být tedy projevem změny percepce bolesti při aktivaci tohoto systému.

Aktivita v *gyrus temporalis inferior* není příliš obvyklá ve studiích s bolestivou stimulací. Je proto zřejmě specifická pro souběžnou bimodální stimulaci. Vzhledem k tomu, že výše zmíněná oblast vykazuje multimodální asociační charakter a účastní se sémantických sluchových a zrakových úkolů (Zilles, 2004), může její aktivace při souběhu bolesti a PNS provázet kognitivní evaluaci nebo zapojení epizodické paměti.

6.3.2 Negativní interakce

Pokles aktivace v mediální orbitofrontální kůře a sousední subgenuální ACC při souběžné stimulaci je zásadní pozorování ukazující možný mechanismus korové mo-

dulace bolesti akutní souběžnou stimulací. Deaktivace sACC doprovází emoční a vegetativní reakci na negativní stimuly. Souvisí negativně s hladinou úzkosti (Simpson *et al.*, 2001a) a s tepovou frekvencí při očekávání bolestivé stimulace (Porro *et al.*, 2003). Je v ní umístěn generátor evokovaného potenciálu při stimulaci C-vláken vedoucích tepelnou bolest (Ploner *et al.*, 2002). Aktivita MOFC koreluje s nepříjemností bolesti (Craig *et al.*, 2000; Kulkarni *et al.*, 2005). Elektrická stimulace *ganglion trigeminale* pro terapii bolesti způsobuje pokles rCBF v sACC a sousední MOFC (Willoch *et al.*, 2003). Další rozbor literatury pojednávající o těchto oblastech viz kap. 6.2.2. Pokles aktivity sACC/MOFC lze tedy interpretovat jako korelát poklesu negativního emočního hodnocení stimulace a poklesu vegetativního vybuzení. Podobnost s modulací rostrální cingulární a orbitofrontální aktivity pohybem v Experimentu 2 a při stimulaci motorické kůry (Garcia-Larrea *et al.*, 1999) ukazuje, že jde o obecný doprovod modulace bolesti. Zapojení motorické kůry do modulace bolesti doplňuje nález deaktivace ipsilaterální motorické kůry v průběhu kostimulace.

Malý interakční shluk v okcipitální kůře lze podobně s Lorenzem *et al.* (2003) vysvětlit nespecifickým poklesem z klidové „*default mode*“ aktivity (Raichle *et al.*, 2001) během souběžné stimulace, nebo také jako zvýšení vizuální pozornosti na souběh stimulů.

6.3.3 Shrnutí

Již v rané fázi akutního působení PNS při tonické tepelné bolesti jsme pozorovali modulaci různých bolest zpracujících oblastí, ačkoli s neprůkazným vlivem na subjektivní vnímání bolesti. Změny ve zpracování bolestivého podnětu vyvolané periferní nervovou stimulací se v diskriminačním systému (SI, SII, zadní inzula, PPC) zdají být směsí více než aditivní aktivace díky zpracování soumístných multimodálních stimulů bez výrazných pozornostních vlivů. Navíc je snížena aktivace VLPFC, specifická pro alodynii a hyperalgezií vyvolanou tepelnou bolestivou stimulací. Působení PNS je srovnatelné s krátkodobou terapeutickou stimulací *ganglion trigeminale* (Willoch *et al.*, 2003), pouze mediánová PNS moduluje laterální systém více bilaterálně. V mediálním systému (mediální thalamus, cingulární, orbitofrontální a přední inzulární oblasti spojené s kmenem) nalézáme kombinaci nárůstu v přední inzule, středním motorickým

cingulu a pokles v emočně-vegetativní subgenuální přední cingulární kůře spolu s emočně-kognitivní mediální orbitofrontální kůrou, což ukazuje na diferencovanou modulaci emočního doprovodu bolesti zahrnující vegetativní odpověď, snížení úzkosti, integraci s tělesným obrazem a odhad odměnné hodnoty. Kognitivně-evaluační subsystém (LOFC) vykazuje znaky aktivity podobné jako při analgézii způsobené očekáváním nebo placebem (Petrovic a Ingvar, 2002; Lorenz *et al.*, 2003; Wager *et al.*, 2004), jehož příspěvek k rané modulaci bolestivé percepce PNS nelze vyloučit. Tyto změny jsou převáděny na kmenový antinocicepční systém, který zpětně ovlivňuje přenos bolesti.

Modulační působení PNS vykazuje silnou podobu s působením terapeutické stimulace míchy a motorické kůry (Garcia-Larrea *et al.*, 1999; Garcia-Larrea *et al.*, 2000) s nimiž sdílí podobné mechanismy modifikující prefrontální hodnocení bolesti a aktivaci kmenových struktur.

6.4 ZÁVĚREČNÁ DISKUZE

V předkládané studii jsme se pokusili osvětlit korové procesy doprovázející modulaci bolesti periferní stimulací ve formě mediánové stimulace, nebo motorické aktivity. Původní zájem o korové koreláty míšního hradlování bolesti pohybem v obraze EEG a fMR rozšířený dále o neurofyziologii modulační elektrostimulace přinesly nové poznatky o zapojení především afektivně-motivačních, kognitivních a antinocicepčních oblastí. Společným rysem obou typů interakce použitých v naší studii je předpokládaný mechanismus účinku v zadním rohu míšním klasickým vrátkováním (Melzack a Wall, 1965). Postupem doby se hromadily poznatky o přítomnosti supraspinálních mechanismů. Souběh bolestivé A δ nebo C vláknové stimulace s aktivací silných A β aferentů je provázeno poklesem evokovaných potenciálů v SI a variabilní změnou SEP v SII (v závislosti na modalitě stimulace a typu a lokalizaci interference). Tento jednoduchý model modulace laterálního sensoricko-diskriminačního systému je rozšířen našimi daty z fMR tak, že po prvotní inhibici sensorické kůry (pozorované pomocí EEG) dané pravděpodobně laterální inhibicí dochází ke zvýšení excitability pozornostním, nebo jiným tonickým působením, které dominuje fMR nálezu. Takto lze vy-

světlit nepřítomnost negativní interakce hemodynamické odpovědi v senzorio-diskriminačních oblastech během obou experimentů. Na druhou stranu, základním rozdílem mechanismu modulace bolesti pohybem a periferní nervovou stimulací je absence centrifugálního motorického vlivu při mediánové stimulaci. To nám umožňuje určit struktury, které jsou modulované převážně centrifugálně. Jde především o motorické oblasti (MI, SMA, hemisféru mozečku – na rozdíl od vermis), jejichž aktivita je specifická pro modulaci bolesti pohybem. Dále tento centrifugální vliv nelze vyloučit při modulaci části kontralaterální SII kontrakcí a rozdílná aktivita motorických neuronálních populací v cingulární kůře také zřejmě ovlivnila odlišnou lokalizaci a chování střední cingulární kůry.

Pro srovnání jsou hlavní výsledky Experimentu 2 a 3 pro interakci na stejné ruce (podrobně popsané dříve) shrnuty na Obr. 15. Ukazuje výsledky obou studií zobrazené současně (s použitím odlišných barevných škál) pro zdůraznění oblastí modulovaných jak pohybem tak PNS, tedy především SII a mediální prefrontální kůry a naopak oblastí modulovaných pouze pohybem (SI/MI, SMA, BA 31, hemisféra mozečku) nebo pouze PNS (thalamus, inzula, kmen, PPC).

Oblasti známé aktivací závislou na intenzitě bolesti reagovaly na oba druhy použité bolestivé stimulační odlišně. Somatotopická reprezentace tepelné bolesti v SI je málo výrazná. Interakce v SI/MI při pohybu odráží modulaci motorické aktivity bolesti. Nicméně i pro modulaci bolesti periferní nervovou stimulací jsme prokázali interakci v malé oblasti SI (BA 3a, Obr. 15a, $y = -33$ mm). Především v operkuloinzulární kůře sleduje hemodynamická odpověď hrubé topické zastoupení modalit. Tepelná bolest aktivuje spíše inzulární kůru, zatímco elektrická bolestivá stimulace aktivuje především SII. Rozdíl je dán odlišnou projekcí různě silně aktivovaných C a A δ vláken.

SII je základní diskriminační struktura společně modulovaná při souběhu bolesti a pohybu i PNS (Obr. 15a,b) a vykazuje komplexní odpovědi na multimodální stimulaci. V SII lze cytoarchitektonicky odlišit několik podoblastí s odlišnými funkčními koreláty. K objasnění funkční heterogenity SII zatím časové ani prostorové rozlišení používaných metod nestačí, navíc je SII svou polohou dosti nepřístupná i intrakortikálnímu sledování. Přikláníme se k názoru, že pozorované změny v SI a SII nejsou prav-

děpodobně způsobeny posunem pozornosti, jak bylo zdůvodněno v jednotlivých studiích. Vzhledem k nepřímé povaze těchto důkazů ovšem nelze jistý vliv změn pozornosti vyloučit. Možnost dalšího technického rozvoje obou metod a důležitost operkulárních oblastí dovoluje předpokládat v nedaleké budoucnosti další rozšíření informací o SII a inzule včetně možností terapeutických zásahů.

Funkčně zajímavou se jeví také dorzolaterální prefrontální kůra, která je navíc přístupná pro přímý terapeutický zásah (například pomocí transkraniální magnetické stimulace). Aktivace dorzolaterální prefrontální kůry při bolesti souvisí s počátkem alodynie a hyperalgezie a je modulována během periferní nervové stimulace.

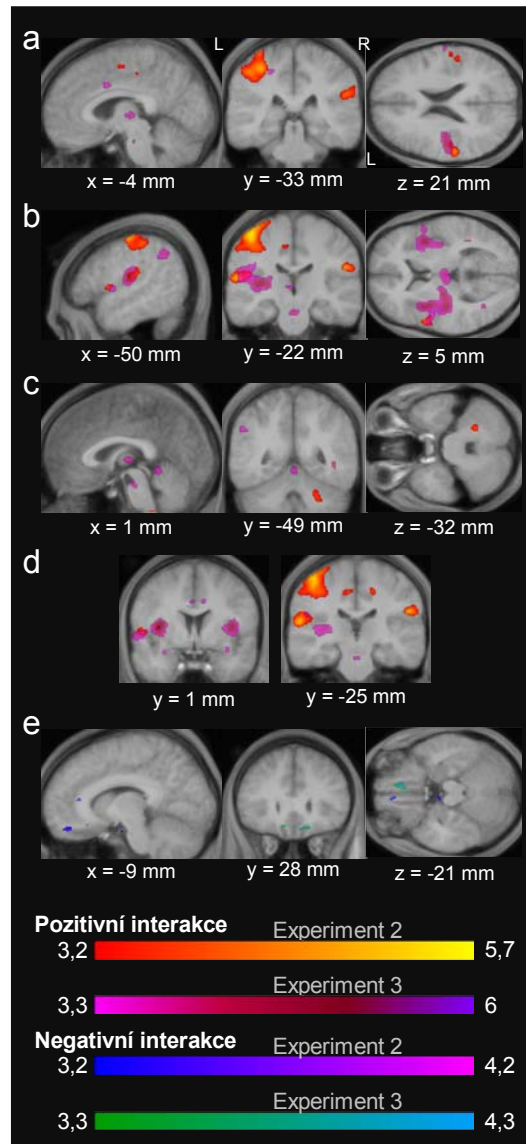
Jednoznačnější chování než diskriminační systém vykazují afektivně-motivační komponenty „*pain matrix*“ v přední cingulární a mediální prefrontální kůře. Jejich aktivita se mění již při samotné bolestivé stimulaci, ovšem pohybová aktivita i souběžná PNS jejich aktivaci dále modulují (Obr. 15a,d,e). Tato interference vykazuje podobnost s distrakcí od bolesti pozorností, působení *placebo* analgézie, nebo metod měnících emoční vyladění. Prokázali jsme poprvé zapojení těchto obecných korových afektivních oblastí do modulace bolesti pohybem a periferní nervovou stimulací. Analýza konektivity při pohybu naznačuje souvislost modulace mediální prefrontální kůry se zapojením procesů podílejících se na klidové korové aktivitě („*default mode*“), která je výrazně pozměněna především při interakci bolesti s pohybem. Tento relativně nový způsob pohledu na komplikované korové kognitivní a percepční procesy bude jistě podnětný i při zkoumání bolesti a její modulace. Oblasti ve střední cingulární kůře, které reagují na změnu afektivní komponenty bolesti, ukazují v našich EEG i fMR experimentech rozporuplné reakce. Lze je přisoudit málo probádaným multimodálním senzorykým interakcím v cingulární kůře.

Kmenové struktury slouží jako konečné efekторы ovlivňující bolestivou aferenci pomocí opioidních mechanismů. Jejich zapojení již v rané fázi PNS ukazuje flexibilitu korových i podkorových modulačních mechanismů. Modulaci kmenových struktur pohybem, naznačenou ve výsledcích Experimentu 2 je potřeba potvrdit podrobnější a citlivější analýzou. Podobně je zajímavým cílovým objektem pro potenciální terapeutický zásah proti bolesti mozeček, který se účastnil i modulace bolesti při PNS.

Metody fMR a EEG ukazují soulad v lokalizaci základních komponent „*pain matrix*“. Potvrzuje se výrazná převaha fMRI v prostorové lokalizaci a naopak nadřazenost EEG v časovém rozkladu. Kvantitativní neshoda v pozorované reaktivitě jednotlivých oblastí je přisouditelná právě rozdílné časové základně, na které pracují obě metody.

Další práce na téma modulace bolesti by profitovala z podrobného monitorování subjektivního vnímání bolesti s možností přímé korelace s parametry evokovaných potenciálů a hemodynamické odpovědi. Podobně je do budoucna výhodné použít specifickou stimulaci bolestivých aferentů například CO₂ nebo Th-YAG laserem. Zajímavý by byl i rozbor příspěvku dominance ruky na lateralizaci interakcí, ovšem to je již mimo možnosti předkládané studie. Charakter odpovědi na stejnostrannou stimulaci v Experimentech 2 a 3 vykazuje podobnost a jistě by bylo zajímavé podrobit zkoumání i nestejnostrannou periferní nervovou stimulaci, abychom mohli porovnat, zdali i zde bude převažovat efekt distrakce pozornosti.

Terapeutická modulace bolesti pomocí elektrické stimulace zadních provazců nebo intracerebrálních elektrod vyžaduje invazivní operační výkony a nemalé finanční prostředky. Množství pacientů vhodných pro aplikaci těchto metod je omezené. Předkládaná práce podporuje domněnku, že výše zmíněné invazivní metody a periferní nervová stimulace sdílejí mechanismy podílející se na modulaci bolesti. Podobné mechanismy aktivuje i jednoduchá standardizovaná izometrická svalová kontrakce. Pro jistou část indikací terapie bolesti je tedy možné opodstatněně nahradit nákladné operační metody metodami založenými na PNS. Výsledky předkládané práce kromě rozšíření znalostí o korovém zpracování bolesti mohou nalézt uplatnění i při hodnocení léčebného účinku neuromodulačních technik.



Obr. 15: Srovnání lokalizace výsledků interakčních kontrastů stejnostranné modulace bolesti v obou fMR experimentech.

Na panelech jsou interakční kontrasty v Experimentech 2 (stejnostranná interakce) a 3, prahované jako v předchozích obrázcích přeložené přes průměrný anatomický obraz mozku. Panely a–d ukazují vzájemnou polohu shluků vykazujících pozitivní interakci v Experimentu 1 a 2 a na panelu e negativní interakční shluky. Panel d zdůrazňuje odlišnou polohu modulované oblasti v cingulární kůře v obou experimentech. Poloha řezů je udána v Talairachovských souřadnicích. Škály ve spodní části obrázku kódují statistickou významnost v jednotlivých studiích a kontrastech (t-hodnota).

7 ZÁVĚRY

- Pohyb moduluje při bolesti struktury laterálního systému (SI, SII) i mediálního systému (cingulární kůra) – Experiment 1.
- Stejnostranná svalová kontrakce má vliv na aktivitu zadní cingulární kůry a nestejnostranná kontrakce na aktivitu střední cingulární kůry – Experiment 1.
- Nalezli jsme rozdíl ve funkčním zapojení SI a SII během souběžné stejnostranné [modulace SI (90–120 ms) předchází SII (143–163 ms)] a nestejnostranné svalové kontrakce [SII (66–115 ms) předchází SI (92–105 ms)] – Experiment 1.
- Subjektivní pocit bolestivosti byl snížen stejnostrannou svalovou kontrakcí, nestejnostrannou nikoli – Experiment 1.
- Stejnostranná svalová kontrakce prováděná při bolesti vede k modulaci senzomotorických, afektivních i kognitivních oblastí, ale také premotorických a motorických oblastí; výrazná je negativní modulace afektivních mediálních prefrontálních struktur – Experiment 2.
- Nestejnostranná svalová kontrakce moduluje kontralaterální SII a putamen, ipsilaterální přední inzulu a okcipitální vizuální kůru – Experiment 2.
- Nalezli jsme modulaci bolestivé percepce v rané fázi akutní PNS v senzotorickém (SII), afektivním (ACC, MOFC), kognitivním (VLPFC) i antinocicepčním systému – Experiment 3.
- Modulace bolesti pohybem i periferní nervovou stimulací vykazuje podobné rysy, především deaktivaci mediální prefrontální kůry – Experiment 2 a 3.

8 GRANTOVÁ PODPORA

Práce byla podpořena granty: GAČR 309/01/0665, GAČR 309/04/0160, GAČR 102/03/H085, FRVŠ 1802, IGA NF 6377-3/2000, IGA NR/8232-3, CNS 1M0517, VZ 0021620816, Hlavními směry výzkumu JS 0011112006 a J13/98 200005, GAUK 66/2005 a CN-LC 554.

9 PUBLIKACE A ČINNOST AUTORA

U všech studií jsem se spolu se školitelem podílel na přípravě paradigmatu, naměřil spolu se spolupracovníky data a samostatně, pod vedením školitele, provedl jejich analýzu a zhodnocení.

Výsledky Experimentu 1 byly publikovány v roce 2005 (Vrana *et al.*, 2005). Výsledky Experimentů 2 a 3 jsou připravovány k publikaci a byly prezentovány formou posterů a krátkých sdělení na tuzemských i zahraničních konferencích.

9.1 ÚČAST NA VĚDECKÝCH PROJEKTECH

2004–6: spoluřešitel projektu „Modelování biologických a řečových signálů“

(GAČR 102/01/H085)

2005: hlavní řešitel projektu „Kombinovaná lokalizace korové aktivity spojené s bolestí metodami fMR a EEG“ (FRVŠ 1802)

9.2 IMPAKTOVANÉ PUBLIKACE

Vrána, J.; Poláček, H.; Stančák, A. Somatosensory-evoked potentials are influenced differently by isometric muscle contraction of stimulated and non-stimulated hand in humans. *Neuroscience Letters*. **2005**. 386(3): 170-5.

Stančák, A.; Hoechstetter, K.; Tintěra, J.; Vrána, J.; Rachmanová, R.; Králík, J.; Scherg, M. Source activity in the human secondary somatosensory cortex depends on the size of corpus callosum. *Brain Research*. **2002**. 936(1-2): 47-57.

Stančák, A.; Svoboda, J.; Rachmanová, R.; Vrána, J.; Králík, J.; Tintěra, J. Desynchronization of cortical rhythms following cutaneous stimulation: effects of stimulus repetition and intensity, and of the size of corpus callosum. *Clinical Neurophysiology*. **2003**. 114(10): 1936-47.

Stančák, A.; Poláček, H.; Vrána, J.; Rachmanová, R.; Hoechstetter, K.; Tintěra, J.; Scherg, M. EEG source analysis and fMRI reveal two electrical sources in the fronto-

parietal operculum during subepidermal finger stimulation. *Neuroimage*. **2005**. 25(1): 8-20.

Stančák, A., Mlynář, J., Poláček, H., Vrána, J.: Source imaging of the cortical 10 Hz oscillations during rapid cooling and warming in humans. *NeuroImage* **2006**. 33: 660–671.

9.3 ABSTRAKTA

Vrána, J., Rachmanová, R., Poláček, H.: Lokalizace mozkové aktivity při akutní bolesti pomocí funkční magnetické rezonance. *Studentská vědecká konference 3. LF UK*. **2001**. Praha.

Vrána, J., Rachmanová, R., Poláček, H., Králík, J., Tintěra, J., Stančák, A.: Lokalizace mozkové aktivity při akutní bolesti pomocí funkční magnetické rezonance. *1. levočské neuropsychiatrické dni*. Poster. **2001**. Levoča.

Vrána, J., Poláček, H., Rachmanová, R., Tintěra, J., Stančák, A.: Correlation of fMRI and EEG parameters during repetitive painful intracutaneous stimulation. *14. Kongres patologické a klinické fyziologie*. Poster. **2002**. Hradec Králové.

Vrána, J., Rachmanová, R., Svoboda, J., Králík, J., Stančák, A.: Vliv svalové kontrakce na desynchronizaci a synchronizaci korových rytmů při bolestivé stimulaci. *Kongres klinické neurologie*. Poster. **2002**. Praha.

Vrána J., Rachmanová R., Svoboda, J., Stančák A.: Presence of event-related cortical desynchronization during painful stimulation with or without muscle contraction contrasts with lack of evoked potentials in primary sensorimotor cortex. *Pain in Europe IV, Fourth Congress of EFIC*. Poster. **2003**. Praha.

Vrána, J., Rachmanová, R., Svoboda, J., Tintěra, J., Stančák, A.: Influence of muscle contraction on cortical rhythm desynchronisation and synchronisation during repetitive painful stimulation. *6th IBRO World Congress of Neuroscience*. Poster 3239. **2003**. Praha.

Vrána, J.: Functional magnetic resonance. Cortical activations following painful stimulation in *Analýza a zpracování signálů IV*. Eds. Čmejla, R., Pollák, P. Vydavatelství ČVUT, Praha. **2003**. pp. 157–165.

Vrána, J., Poláček, H., Svoboda, J., Tintěra, J., Stančák, A.: Korové potenciály a fMRI aktivace při opakované bolestivé stimulaci. *Clinical Neurophysiology*. **2004**. 115:1949–63.

Vrána, J., Svoboda, J., Poláček, H., Tintěra, J., Stančák, A.: Lateralised gating of pain evoked potentials during isometric muscle contraction. *80. Fyziologické dny*. **2004**. Praha.

Vrána, J., Svoboda, J., Poláček, H., Tintěra, J., Stančák, A.: Pain evoked potentials are differently gated during left- or right-hand isometric muscle contraction. *10th Annual Meeting of Organisation for Human Brain Mapping*. **2004**. Budapest.

Vrána, J.: An fMRI study of interaction between painful heat and non-painful median nerve stimulation in *Analýza a zpracování signálů V*. Eds. Pollák, P., Čmejla, R. Vydavatelství ČVUT, Praha. **2004**.

- Vrána, J., Mlynář, J., Poláček, H., Svoboda, J., Tintěra, J., Stančák, A.: An fMRI study of interaction between painful heat and non-painful median nerve stimulation. *New methods in MRI and MRS*. 2004. Řež u Prahy.
- Vrána, J.: Interakce nebolestivé mediánové a bolestivé tepelné stimulace z pohledu fMRI. 1. *Královéhradecké lékařské postgraduální dny*. 2004. Hradec Králové.
- Vrána, J., Poláček, H., Tintěra, J., Stančák, A.: Functional brain imaging of interactions between innocuous median nerve and painful heat stimulation. *Clinical Neurophysiology*. 2005. 116:e5–e14.
- Vrána, J.; Poláček, H.; Tintěra, J.; Stančák, A.: Peripheral nerve stimulation during heat pain activates a distributed cortical network: fMRI study. *35th Annual Meeting of the Society for Neuroscience. Abstract Viewer/Itinerary Planner*. 2005. Online. Program No. 53.4. 2005. Washington, DC.
- Vrána, J.: Pain: fMRI, cortical potentials and ERD during painful stimulation and their modulation in *Analýza a zpracování signálů VI*. Eds. Pollák, P., Čmejla, R. Vydavatelství ČVUT, Praha. 2005.
- Vrána, J., Tintěra, J., Stančák, A.: Brain activation during ipsilateral and contralateral occurrence of pain and isometric muscle contraction – fMRI study. *82. Fyziologické dny*. 2006. Praha.
- Vrána, J., Tintěra, J., Stančák, A.: Contra- and ipsilateral hand muscle contractions modulate differently the cortical pain activations. *12th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping*. 2006. Firenze.
- Vrána, J., Tintěra, J., Stančák, A.: Contra- and ipsilateral hand muscle contractions modulate differently the cortical pain activations. *New methods in MRI and MRS*. 2006. Kubova Huť.
- Rachmanová, R., Vrána, J.: Korová desynchronizace EEG rytmů při somatosenzorické stimulaci. *Studentská vědecká konference 3. LF UK*. 2000. Praha.
- Rachmanová, R., Vrána, J., Poláček, H., Králík, J., Tintěra, J., Stančák, A.: Změny korových potenciálů a rytmů při akutní bolesti. 1. *levočské neuropsychiatrické dni*. Poster. 2001. Levoča.
- Poláček, H., Vrána, J., Rachmanová, R., Tintěra, J., Stančák, A.: Dva elektrické zdroje počas bolestivej stimulácie v okolí Syviovej ryhy odlíšené kombinovanou analýzou EEG a fMRI. 14. *Kongres patologické a klinické fyziologie*. 2002. Hradec Králové.
- Stančák, A., Tintěra, J., Vrána, J., Poláček, H., Rachmanová, R., Králík, J.: The spatial correspondence of fMRI activation and EEG sources during repeated painful stimulation. *10th Scientific Meeting & Exhibition of ISMRIM*. 2002. Honolulu, Hawai'i.
- Stančák, A., Poláček, H., Vrána, J., Rachmanová, R., Tintěra, J., Rokyta, R.: Two electrical sources in the fronto-parietal operculum during repetitive painful stimulation revealed using combined EEG and fMRI analysis. *10th World Congress of Pain, IASP*. 2002. San Diego.
- Stančák, A., Vrána, J., Poláček, H., Rachmanová, R., Králík, J., Tintěra, J.: Imaging cortical activation during innocuous and painful stimulation using high-resolution EEG and fMRI. 78. *Fyziologické dni*. Poster. 2002. Piešťany.
- Poláček, H., Vrána, J., Rachmanová, R., Tintěra, J., Stančák, A.: Functional localization of brain activity during painful stimulation: a combined EEG and fMRI study. 78. *Fyziologické dni*. Poster. 2002. Piešťany.

- Stančák, A., Poláček, H., Svoboda, J., Rachmanová, R., Vrána, J., Tintěra, J.: Cortical activation during repetitive painful stimulation with or without concurrent muscle contraction: fMRI and source imaging study. *32nd Annual Meeting of the Society of Neuroscience*. **2002**. Orlando, Florida.
- Poláček, H., Vrána, J., Rachmanová, R., Stančák, A.: Odpovede mozgové kôry na bolestivú stimuláciu: časová a priestorová lokalizácia pomocou EEG a fMRI. *3. studentská vedecká konferencia 1. LF UK*. **2002**. Praha.
- Stančák, A., Vrána, J., Rachmanová, R., Poláček, H., Svoboda, J., Tintěra, J.: Desynchronization of cortical oscillations in the rolandic cortex during repetitive painful stimulation contrasts with the lack of fmri activation at corresponding sites. *6th IBRO World Congress of Neuroscience*. Poster 3243. **2003**. Praha.
- Poláček, H., Vrána, J., Rachmanová, R., Stančák, A.: Funkčná aktivácia mozgu pri bolestivej stimulácii, zmeny pri súčasnej svalovej kontrakcii. *4. Studentská vedecká konferencia 1. LF UK*. **2003**. Praha.
- Poláček, H., Vrána, J., Stančák, A.: Influence of heat pain on somatosensory evoked potentials related to median nerve stimulation. *10th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping*, **2004**. Budapest.
- Stančák, A., Poláček, H., Tintěra, J., Vrána, J., Hoechstetter, K., Scherg, M.: Combined EEG source analysis and fMRI reveal two electrical sources in fronto-parietal operculum during somatosensory stimulation. *New methods in MRI and MRS*. 2004. Řež u Prahy.
- Poláček, H., Vrána, J., Stančák, A.: Effect of heat pain stimulation of ipsi- and contralateral leg on tibial nerve cortical evoked potentials. *35th Annual Meeting of the Society for Neuroscience. Abstract Viewer/Itinerary Planner*. **2005**. Online. Program No. 983.8. 2005. Washington, DC.
- Poláček, H., Vrána, J., Stančák, A.: Heat pain stimulation of ipsi- and contralateral leg attenuates cortical potentials evoked by tibial nerve stimulation. *Fifth conference of the Czech neuroscience society*. **2005**. Praha.
- Poláček, H., Vrána, J., Stančák, A.: Zmeny somatosenzorických vyvolaných potenciálov pri očakávaní averzívneho podnetu. *82. Fyziologické dny*. **2006**. Praha.
- Stančák, A., Poláček, H., Mlynář, J., Vrána, J.: The spatio-temporal patterns of the cortical oscillations during progressive rise of temperature from warm to painful heat. *12th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping*. **2006**. Firenze.
- Poláček, H., Vrána, J., Stančák, A.: The effects of anticipation of aversive and non-aversive somatosensory stimulation on median nerve cortical evoked potentials. *12th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping*. **2006**. Firenze.
- Stančák, A., Kozák, J., Vrba, I., Tintěra, J., Stančák, M., Vrána, J., Poláček, H.: Cerebral activation during spinal cord stimulation and heat pain in failed back surgery syndrome patients. *Pain in Europe V, 5th Congress of EFIC*. Poster. **2006**. Istanbul.
- Stančák, A., Svoboda, L., Kozák, J., Vrba, I., Poláček, H., Vrána, J.: Repetitive electrical spinal cord stimulation drives the cortical oscillations in the mesial frontal cortex. *Neuroscience 2006, Annual Meeting of the Society for Neuroscience*. Poster. **2006**. Atlanta.

10 SEZNAM ZKRATEK

VŠEOBECNÉ ZKRATKY

- ACC – anterior cingulate cortex, přední cingulární kůra
 ANOVA – analysis of variance
 A β – myelinizovaná nervová vlákna průměru 5–12 μ m
 A δ – myelinizovaná nervová vlákna průměru 2–5 μ m
 BA – *Brodman area*, Brodmannova oblast
 BC_a – *bias-corrected accelerated bootstrap confidence interval calculation method*
 BEM – *Boundary Element Method*,
 BESA – *Brain Electrical Source Analysis*, metoda i software pro zdrojovou analýzu skalpového EEG
 BOLD – *blood oxygenation-level dependent(signal)*, (signál) závislý na oxygenaci krve
 CNS – centrální nervový systém
 CRBL – *cerebellum*, mozeček
 DLPFC – dorzolaterální prefrontální kůra
 DNIC – *diffuse noxious inhibitory controls*, „difúzní inhibiční systém kontroly bolesti“
 EEG – elektroencefalograf, elektroencefalogram, elektroencefalografie
 EMG – elektromyogram
 EP – evokovaný potenciál, také ERP
 EPI – *echo planar imaging*, echoplanární zobrazení, fMRI sekvence
 ERP – *event-related potential*, podnětově vázaný potenciál, také EP
 F3, F4, F5 – frontální premotorické oblasti makaků
 FEF – *frontal eye field*, frontální okohybné pole
 FEM – *finite element method*, metoda konečných prvků
 FLASH – *fast low-angle shot*, MR sekvence
 fMR – *functional magnetic resonance*, funkční magnetická rezonance, někdy též fMRI
 fMRI – *functional magnetic resonance imaging*, funkční zobrazování pomocí MR, někdy též fMR
 FrOp – frontální operkulum
 FWHM – *full width at half maximum*, šířka v polovině výšky, parametr hlazení
 g. – *gyrus*, závit
 GC – *gyrus cinguli*, limbický závit, též pletencový závit
 Hb – hemoglobin (deoxygenovaný)
 HbO – oxyhemoglobin
 HRF – *haemodynamic response function*, funkce hemodynamické odpovědi
 CHEPs – *contact heat evoked potentials*
 k Ω – kiloohm
 LEF – *laser-evoked field*, magnetické pole vyvolané laserovou stimulací
 LEP – *laser-evoked potential*, elektrický potenciál vyvolaný laserovou stimulací
 LFP – *local field potential*, potenciál místního pole
 LOFC – laterální orbitofrontální kůra
 m. – *musculus*, sval
 MCC – *midcingulate cortex*, střední cingulární kůra

MEG – magnetoencefalografie
MI – primární motorická oblast
MIL – levý *m. interosseus primus*
MIR – pravý *m. interosseus primus*
MNI – Montreal Neurological Institute
MOFC – mediální orbitofrontální kůra
MOL – levý *m.opponens pollicis*
MOR – pravý *m.opponens pollicis*
MR – magnetická rezonance
NEMA – *National Electrical Manufacturers Association*
OFC – *orbitofrontal cortex*
OP1–4 – *opercular area* (1–4), operkulární oblast (1–4)
pACC – *anterior cingulate cortex, posterior part*, zadní část přední cingulární kůry
PAG – *periaqueductal gray*, periakveduktální šed'
PCC – *posterior cingulate cortex*, zadní cingulární kůra
PET – *positron emission tomography*, pozitronová emisní tomografie
PNS – periferní nervová stimulace
PPC – *posterior parietal cortex*, zadní parietální kůra
PSEP – *pain somatosensory-evoked potentials*, somatosenzorické evokované potenciály vyvolané bolestivou stimulací
R – *right*, pravá strana
rACC – *anterior cingulate cortex, rostral part*, rostrální část ACC
rCBF – *regional cerebral blood flow*, regionální krevní průtok mozkovou tkání
rCMRO₂ – *regional cerebral metabolic rate of oxygen*, regionální metabolická spotřeba kyslíku mozkovou tkání
sACC – *anterior cingulate cortex, subgenual part*, subgenuální část ACC
SCS – *spinal cord stimulation*, elektrická míšní stimulace, stimulace zadních provazců
SD – *standard deviation*, směrodatná odchylka
SEF – *somatosensory-evoked field*, somatosenzoricky evokované magnetické pole
SEP – *somatosensory-evoked potential*, somatosenzoricky evokovaný potenciál
SI – primární somatosenzorická oblast
SI/MI – primární sensorimotorická oblast
SII – sekundární somatosenzorická oblast
SMA – suplementární motorická oblast
SMAr – rostrální část suplementární motorické oblasti
SPECT – *single photon emission computed tomography*
SPM – *statistical parametric mapping*, statistické parametrické mapování
TE – *echo time*, parametr MR sekvence
TENS – *transcutaneous electrical nerve stimulation*, transkutánní elektrická stimulace nervů
TR – *repetition time*, parametr MR sekvence
TRPV – *transient potential receptor vanilloid*
TSA-II – Thermosensory Analyser II (Medoc, Haifa, Izrael)
VAS – *visual analogue scale*, vizuální analogová škála
VCA – vertikála procházející *commissura anterior*
VLPFC – ventrolaterální prefrontální kůra

ZKRATKY EXPERIMENTÁLNÍCH PODMÍNEK

Experiment 1 a 2

S – elektrická bolestivá stimulace

P – kontrakce pravé ruky

L – kontrakce levé ruky

SP – elektrická bolestivá stimulace a kontrakce pravé ruky

SL – elektrická bolestivá stimulace a kontrakce levé ruky

Experiment 3

E – elektrická mediánová stimulace

T – bolestivá tepelná stimulace

I – kombinovaná stimulace (interakční podmínka)

11 SEZNAM TABULEK

TAB. 1: EXPERIMENT 2 – VÝSLEDKY, BOLESTIVÁ STIMULACE.....	51	Změněn kód pole
TAB. 2: EXPERIMENT 2 – VÝSLEDKY, IZOMETRICKÁ KONTRAKCE SVALŮ NA PRAVÉ RUCE.....	51	
TAB. 3: EXPERIMENT 2 – VÝSLEDKY, IZOMETRICKÁ KONTRAKCE SVALŮ NA LEVÉ RUCE.....	51	
TAB. 4: EXPERIMENT 2 – VÝSLEDKY, KOMBINACE BOLESTIVÉ STIMULACE A IZOMETRICKÉ KONTRAKCE NA PRAVÉ RUCE.....	52	
TAB. 5: EXPERIMENT 2 – VÝSLEDKY, KOMBINACE BOLESTIVÉ STIMULACE A IZOMETRICKÉ KONTRAKCE NA LEVÉ RUCE.....	52	
TAB. 6: EXPERIMENT 2 – VÝSLEDKY, POZITIVNÍ (P ⁺) A NEGATIVNÍ (P ⁻) INTERAKCE PŘI IZOMETRICKÉ KONTRAKCI SVALŮ PRAVÉ RUKY.....	53	
TAB. 7: EXPERIMENT 2 – VÝSLEDKY, POZITIVNÍ (L ⁺) A NEGATIVNÍ (L ⁻) INTERAKCE PŘI IZOMETRICKÉ KONTRAKCI SVALŮ LEVÉ RUKY.....	53	
TAB. 8: EXPERIMENT 3 – VÝSLEDKY, STIMULACE PRAVÉHO <i>NERVUS MEDIANUS</i>	62	
TAB. 9: EXPERIMENT 3 – VÝSLEDKY, fMR DEAKTIVACE (NEGATIVNÍ BOLD) BĚHEM STIMULACE PRAVÉHO <i>NERVUS MEDIANUS</i>	62	
TAB. 10: EXPERIMENT 3 – VÝSLEDKY, BOLESTIVÁ TEPELNÁ STIMULACE.....	63	
TAB. 11: EXPERIMENT 3 – VÝSLEDKY, fMR DEAKTIVACE (NEGATIVNÍ BOLD) PŘI BOLESTIVÉ TEPELNÉ STIMULACI.....	63	
TAB. 12: EXPERIMENT 3 – VÝSLEDKY, KOMBINOVANÁ STIMULACE.....	64	
TAB. 13: EXPERIMENT 3 – VÝSLEDKY, fMR DEAKTIVACE (NEGATIVNÍ BOLD) PŘI KOMBINOVANÉ STIMULACI.....	64	
TAB. 14: EXPERIMENT 3 – VÝSLEDKY, POZITIVNÍ INTERAKCE BĚHEM KOMBINOVANÉ STIMULACE.....	65	
TAB. 15: EXPERIMENT 3 – VÝSLEDKY, NEGATIVNÍ INTERAKCE PŘI KOMBINOVANÉ STIMULACI.....	65	

12 SEZNAM OBRAZŮ

OBR. 1: SCHÉMA EXPERIMENTU 1.....	36	Změněn kód pole
OBR. 2: EXPERIMENT 1 – POLOHA ZDROJŮ, ZDROJOVÉ PRŮBĚHY A REZIDUÁLNÍ VARIANCE.....	47	
OBR. 3: EXPERIMENT 1 – PRŮMĚRNÉ ZDROJOVÉ PRŮBĚHY.....	47	
OBR. 4: EXPERIMENT 2 – VÝSLEDKY, EFEKT KONTRAKCE SVALŮ PRAVÉ RUKY NA BOLESTIVOU STIMULACI, POZITIVNÍ INTERAKCE.....	54	
OBR. 5: EXPERIMENT 2 – VÝSLEDKY, EFEKT KONTRAKCE SVALŮ PRAVÉ RUKY NA BOLESTIVOU STIMULACI, NEGATIVNÍ INTERAKCE.....	55	
OBR. 6: EXPERIMENT 2 – VÝSLEDKY, EFEKT KONTRAKCE SVALŮ LEVÉ RUKY NA BOLESTIVOU STIMULACI, POZITIVNÍ INTERAKCE.....	56	
OBR. 7: EXPERIMENT 2 – VÝSLEDKY, EFEKT KONTRAKCE SVALŮ LEVÉ RUKY NA BOLESTIVOU STIMULACI, NEGATIVNÍ INTERAKCE.....	56	
OBR. 8: EXPERIMENT 2 – VÝSLEDKY, PROCENTUÁLNÍ ZMĚNY BOLD SIGNÁLU.....	57	
OBR. 9: EXPERIMENT 2 – FUNKČNÍ KONEKTIVITA MEZI OBLASTMI VYKAZUJÍCÍMI POZITIVNÍ NEBO NEGATIVNÍ INTERAKCI PŘI STEJNOSTRANNÉ SVALOVÉ KONTRAKCI.....	58	
OBR. 10: EXPERIMENT 3 – VÝSLEDKY, JEDNODUCHÉ KONTRASTY, POZITIVNÍ BOLD.....	66	
OBR. 11: EXPERIMENT 3 – VÝSLEDKY, JEDNODUCHÉ KONTRASTY, NEGATIVNÍ BOLD.....	66	
OBR. 12: EXPERIMENT 3 – VÝSLEDKY, PROCENTUÁLNÍ ZMĚNY BOLD SIGNÁLU.....	66	
OBR. 13: EXPERIMENT 3 – VÝSLEDKY, INTERAKČNÍ KONTRASTY.....	67	
OBR. 14: EXPERIMENT 3 – VÝSLEDKY, PROCENTUÁLNÍ ZMĚNY BOLD SIGNÁLU.....	67	
OBR. 15: SROVNÁNÍ LOKALIZACE VÝSLEDKŮ INTERAKČNÍCH KONTRASTŮ STEJNOSTRANNÉ MODULACE BOLESTI V OBOU fMR EXPERIMENTECH.....	95	

13 POUŽITÁ LITERATURA

- Abbruzzese G, Berardelli A. Sensorimotor integration in movement disorders. *Mov Disord* 2003;18:231-240.
- Adey WR, Noda H. Influence of eye movements on geniculostriate excitability in the cat. *J Physiol (Lond)* 1973;235:805-821.
- Adriaensen H, Gybels J, Handwerker HO, Van Hees J. Response properties of thin myelinated (A-delta) fibers in human skin nerves. *J Neurophysiol* 1983;49:111-122.
- Aguirre GK, Zarahn E, D'Esposito M. The variability of human, BOLD hemodynamic responses. *Neuroimage* 1998;8:360-369.
- Alkadhi H, Crelier GR, Boendermaker SH, Hepp-Reymond MC, Kollias SS. Somatotopy in the ipsilateral primary motor cortex. *Neuroreport* 2002;13:2065-2070.
- Allison JD. Functional MRI cerebral activation and deactivation during finger movement. 2000.
- Almeida TF, Roizenblatt S, Tufik S. Afferent pain pathways: a neuroanatomical review. *Brain Res* 2004;1000:40-56.
- Apicella P, Scarnati E, Ljungberg T, Schultz W. Neuronal activity in monkey striatum related to the expectation of predictable environmental events. *J Neurophysiol* 1992;68:945-960.
- Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain* 2005;9:463-484.
- Apkarian AV, Gelnar PA, Krauss BR, Szeverenyi NM. Cortical responses to thermal pain depend on stimulus size: a functional MRI study. *J Neurophysiol* 2000;83:3113-3122.
- Apkarian AV, Stea RA, Bolanowski SJ. Heat-induced pain diminishes vibrotactile perception: a touch gate. *Somatosens Mot Res* 1994;11:259-267.
- Asanuma K, Urushihara R, Nakamura K, Kitaoka K, Sei H, Morita Y, Shibasaki H, Kaji R. Premovement gating of somatosensory evoked potentials after tibial nerve stimulation. *Neuroreport* 2003;14:375-379.
- Augustine JR. Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. *Brain Res - Brain Res Rev* 1996;22:229-244.
- Backes WH, Mess WH, van Kranen-Mastenbroek V, Reulen JP. Somatosensory cortex responses to median nerve stimulation: fMRI effects of current amplitude and selective attention. *Clin Neurophysiol* 2000;111:1738-1744.
- Bandettini PA, Wong EC, Hinks RS, Tikofsky RS, Hyde JS. Time course EPI of human brain function during task activation. *Magn Reson Med* 1992;25:390-397.
- Bantick SJ, Wise RG, Ploghaus A, Clare S, Smith SM, Tracey I. Imaging how attention modulates pain in humans using functional MRI. *Brain* 2002;125:310-319.
- Bantli H, Bloedel JR, Thienprasit P. Supraspinal interactions resulting from experimental dorsal column stimulation. *J Neurosurg* 1975;42:296-300.
- Barba C, Frot M, Mauguier F. Early secondary somatosensory area (SII) SEPs. Data from intracerebral recordings in humans. *Clin Neurophysiol* 2002;113:1778-1786.
- Barbas H, Pandya DN. Architecture and intrinsic connections of the prefrontal cortex in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 1989;286:353-375.
- Bava A, Manzoni T. Excitatory and inhibitory interactions between the thalamic VPM nuclei of the two sides. *Brain Res* 1967;6:391-394.
- Beauregard M, Levesque J, Bourgouin P. Neural Correlates of Conscious Self-Regulation of Emotion. *J Neurosci* 2001;21:165RC-.
- Becerra L, Breiter HC, Wise R, Gonzalez RG, Borsook D. Reward circuitry activation by noxious thermal stimuli. *Neuron* 2001;32:927-946.
- Becker DE, Haley DW, Urena VM, Yingling CD. Pain measurement with evoked potentials: combination of subjective ratings, randomized intensities, and long interstimulus intervals produces a P300-like confound. *Pain* 2000;84:37-47.
- Behbehani MM. Functional characteristics of the midbrain periaqueductal gray. *Prog Neurobiol* 1995;46:575-605.

- Belliveau JW, Kwong KK, Kennedy DN, Baker JR, Stern CE, Benson R, Chesler DA, Weisskoff RM, Cohen MS, Tootell RB. Magnetic resonance imaging mapping of brain function. Human visual cortex. *Invest Radiol* 1992;27 Suppl 2:S59-65.
- Bentley DE, Derbyshire SW, Youell PD, Jones AK. Caudal cingulate cortex involvement in pain processing: an inter-individual laser evoked potential source localisation study using realistic head models. *Pain* 2003;102:265-271.
- Bentley DE, Watson A, Treede RD, Barrett G, Youell PD, Kulkarni B, Jones AK. Differential effects on the laser evoked potential of selectively attending to pain localisation versus pain unpleasantness. *Clin Neurophysiol* 2004;115:1846-1856.
- Bentley DE, Youell PD, Crossman AR, Jones AK. Source localisation of 62-electrode human laser pain evoked potential data using a realistic head model.[see comment]. *Int J Psychophysiol* 2001;41:187-193.
- Bentley DE, Youell PD, Jones AK. Anatomical localization and intra-subject reproducibility of laser evoked potential source in cingulate cortex, using a realistic head model. *Clin Neurophysiol* 2002;113:1351-1356.
- Besson JM, Chaouch A. Peripheral and spinal mechanisms of nociception. *Physiol Rev* 1987;67:67-186.
- Biemond A. The conduction of pain above the level of the thalamus opticus. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 1956;75:231-244.
- Bingel U, Glascher J, Weiller C, Buchel C. Somatotopic representation of nociceptive information in the putamen: an event-related fMRI study. *Cereb Cortex* 2004a;14:1340-1345.
- Bingel U, Lorenz J, Glauche V, Knab R, Glascher J, Weiller C, Buchel C. Somatotopic organization of human somatosensory cortices for pain: a single trial fMRI study. *Neuroimage* 2004b;23:224-232.
- Bingel U, Quante M, Knab R, Bromm B, Weiller C, Buchel C. Subcortical structures involved in pain processing: evidence from single-trial fMRI. *Pain* 2002;99:313-321.
- Boakye M, Huckins SC, Szeverenyi NM, Taskay BI, Hodge CJ, Jr. Functional magnetic resonance imaging of somatosensory cortex activity produced by electrical stimulation of the median nerve or tactile stimulation of the index finger. *J Neurosurg* 2000;93:774-783.
- Bolanowski SJ, Gescheider GA, Fontana AM, Niemic JL, Tromblay JL. The effects of heat-induced pain on the detectability, discriminability, and sensation magnitude of vibrotactile stimuli. *Somatosens Mot Res* 2001;18:5-9.
- Bornhovd K, Quante M, Glauche V, Bromm B, Weiller C, Buchel C. Painful stimuli evoke different stimulus-response functions in the amygdala, prefrontal, insula and somatosensory cortex: a single-trial fMRI study. *Brain* 2002;125:1326-1336.
- Boynton GM, Engel SA, Glover GH, Heeger DJ. Linear systems analysis of functional magnetic resonance imaging in human V1. *J Neurosci* 1996;16:4207-4221.
- Brett M, Johnsrude IS, Owen AM. The problem of functional localization in the human brain. *Nat Rev Neurosci* 2002;3:243-249.
- Brodman K. Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues, ed. Leipzig: Barth, 1909.
- Bromm B. The involvement of the posterior cingulate gyrus in phasic pain processing of humans. *Neurosci Lett* 2004;361:245-249.
- Bromm B, Chen AC. Brain electrical source analysis of laser evoked potentials in response to painful trigeminal nerve stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995;95:14-26.
- Bromm B, Jahnke MT, Treede RD. Responses of human cutaneous afferents to CO2 laser stimuli causing pain. *Exp Brain Res* 1984;55:158-166.
- Bromm B, Meier W. The intracutaneous stimulus: a new pain model for algometric studies. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1984;6:405-410.
- Bromm B, Treede RD. Nerve fibre discharges, cerebral potentials and sensations induced by CO2 laser stimulation. *Hum Neurobiol* 1984;3:33-40.
- Bromm B, Treede RD. Laser-evoked cerebral potentials in the assessment of cutaneous pain sensitivity in normal subjects and patients. *Rev Neurol (Paris)* 1991;147:625-643.
- Brooks JC, Nurmikko TJ, Bimson WE, Singh KD, Roberts N. fMRI of thermal pain: effects of stimulus laterality and attention. *Neuroimage* 2002;15:293-301.

- Brooks JC, Zambreanu L, Godinez A, Craig AD, Tracey I. Somatotopic organisation of the human insula to painful heat studied with high resolution functional imaging. *Neuroimage* 2005;27:201-209.
- Broughton R, Regis H, Gastaut H. Modifications of somesthetic evoked potentials during bursts of mu rhythm and during fist clenching. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1965;18:720-726.
- Brown LL, Schneider JS, Lidsky TI. Sensory and cognitive functions of the basal ganglia. *Curr Opin Neurobiol* 1997;7:157-163.
- Buckner RL, Bandettini PA, O'Craven KM, Savoy RL, Petersen SE, Raichle ME, Rosen BR. Detection of cortical activation during averaged single trials of a cognitive task using functional magnetic resonance imaging. [see comment]. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:14878-14883.
- Burton H, Sinclair RJ. Representation of tactile roughness in thalamus and somatosensory cortex. *Can J Physiol Pharmacol* 1994;72:546-557.
- Bushara KO, Wheat JM, Khan A, Mock BJ, Turski PA, Sorenson J, Brooks BR. Multiple tactile maps in the human cerebellum. *Neuroreport* 2001;12:2483-2486.
- Bushnell MC, Duncan GH, Hofbauer RK, Ha B, Chen JI, Carrier B. Pain perception: is there a role for primary somatosensory cortex? *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:7705-7709.
- Carlson M, Nystrom P. Tactile discrimination capacity in relation to size and organization of somatic sensory cortex in primates: I. Old-World prosimian, Galago; II. New-World anthropoids, Saimiri and Cebus. *J Neurosci* 1994;14:1516-1541.
- Carmon A, Mor J, Goldberg J. Evoked cerebral responses to noxious thermal stimuli in humans. *Exp Brain Res* 1976;25:103-107.
- Caselli RJ. Ventrolateral and dorsomedial somatosensory association cortex damage produces distinct somesthetic syndromes in humans. [see comment]. *Neurology* 1993;43:762-771.
- Casey KL, Minoshima S, Berger KL, Koeppe RA, Morrow TJ, Frey KA. Positron emission tomographic analysis of cerebral structures activated specifically by repetitive noxious heat stimuli. *J Neurophysiol* 1994;71:802-807.
- Casey KL, Minoshima S, Morrow TJ, Koeppe RA. Comparison of human cerebral activation pattern during cutaneous warmth, heat pain, and deep cold pain. *J Neurophysiol* 1996;76:571-581.
- Casey KL, Zumberg M, Heslep H, Morrow TJ. Afferent modulation of warmth sensation and heat pain in the human hand. *Somatosens Mot Res* 1993;10:327-337.
- Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. [see comment]. *Nature* 1997;389:816-824.
- Cavanna AE, Trimble MR. The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain* 2006;129:564-583.
- Cerf-Ducastel B, Van de Moortele P-F, MacLeod P, Le Bihan D, Faurion A. Interaction of Gustatory and Lingual Somatosensory Perceptions at the Cortical Level in the Human: a Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Chem Senses* 2001;26:371-383.
- Coghill RC, Gilron I, Iadarola MJ. Hemispheric lateralization of somatosensory processing. *J Neurophysiol* 2001;85:2602-2612.
- Coghill RC, Sang CN, Maisog JM, Iadarola MJ. Pain intensity processing within the human brain: a bilateral, distributed mechanism. *J Neurophysiol* 1999;82:1934-1943.
- Coghill RC, Talbot JD, Evans AC, Meyer E, Gjedde A, Bushnell MC, Duncan GH. Distributed processing of pain and vibration by the human brain. *J Neurosci* 1994;14:4095-4108.
- Cohen LG, Starr A. Vibration and muscle contraction affect somatosensory evoked potentials. *Neurology* 1985;35:691-698.
- Cohen LG, Starr A. Localization, timing and specificity of gating of somatosensory evoked potentials during active movement in man. *Brain* 1987;110:451-467.
- Coquery JM, Coulmance M, Leron MC. [Modifications of somesthetic cortical evoked potentials during active and passive movements in man]. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1972;33:269-276.
- Coulter JD. Sensory transmission through lemniscal pathway during voluntary movement in the cat. *J Neurophysiol* 1974;37:831-845.
- Craig AD. A new view of pain as a homeostatic emotion. *Trends Neurosci* 2003a;26:303-307.
- Craig AD. Pain mechanisms: labeled lines versus convergence in central processing. *Annu Rev Neurosci* 2003b;26:1-30.

- Craig AD, Andrew D. Responses of spinothalamic lamina I neurons to repeated brief contact heat stimulation in the cat. *J Neurophysiol* 2002;87:1902-1914.
- Craig AD, Bushnell MC, Zhang ET, Blomqvist A. A thalamic nucleus specific for pain and temperature sensation.[see comment]. *Nature* 1994;372:770-773.
- Craig AD, Chen K, Bandy D, Reiman EM. Thermosensory activation of insular cortex. *Nat Neurosci* 2000;3:184-190.
- Craig AD, Reiman EM, Evans A, Bushnell MC. Functional imaging of an illusion of pain.[see comment]. *Nature* 1996;384:258-260.
- Cruccu G, Pennisi E, Truini A, Iannetti GD, Romaniello A, Le Pera D, De Armas L, Leandri M, Manfredi M, Valeriani M. Unmyelinated trigeminal pathways as assessed by laser stimuli in humans. *Brain* 2003;126:2246-2256.
- Dale AM, Halgren E. Spatiotemporal mapping of brain activity by integration of multiple imaging modalities. *Curr Opin Neurobiol* 2001;11:202-208.
- Dale AM, Sereno MI. Improved Localization of Cortical Activity by Combining Eeg and Meg with Mri Cortical Surface Reconstruction - a Linear-Approach. *J Cogn Neurosci* 1993;5:162-176.
- Danziger N, Rozenberg S, Bourgeois P, Charpentier G, Willer JC. Depressive effects of segmental and heterotopic application of transcutaneous electrical nerve stimulation and piezo-electric current on lower limb nociceptive flexion reflex in human subjects. *Arch Phys Med Rehabil* 1998;79:191-200.
- Darian-Smith C, Darian-Smith I, Burman K, Ratcliffe N. Ipsilateral cortical projections to areas 3a, 3b, and 4 in the macaque monkey. *J Comp Neurol* 1993;335:200-213.
- Davis KD, Kwan CL, Crawley AP, Mikulis DJ. Functional MRI study of thalamic and cortical activations evoked by cutaneous heat, cold, and tactile stimuli. *J Neurophysiol* 1998;80:1533-1546.
- Davis KD, Taylor SJ, Crawley AP, Wood ML, Mikulis DJ. Functional MRI of pain- and attention-related activations in the human cingulate cortex. *J Neurophysiol* 1997;77:3370-3380.
- Davis KD, Wood ML, Crawley AP, Mikulis DJ. fMRI of human somatosensory and cingulate cortex during painful electrical nerve stimulation. *Neuroreport* 1995;7:321-325.
- De Broucker T, Cesaro P, Willer JC, Le Bars D. Diffuse noxious inhibitory controls in man. Involvement of the spinoreticular tract. *Brain* 1990;113:1223-1234.
- De Koninck Y, Henry JL. Peripheral vibration causes an adenosine-mediated postsynaptic inhibitory potential in dorsal horn neurons of the cat spinal cord. *Neuroscience* 1992;50:435-443.
- Decety J, Perani D, Jeannerod M, Bettinardi V, Tadary B, Woods R, Mazziotta JC, Fazio F. Mapping motor representations with positron emission tomography. *Nature* 1994;371:600-602.
- Derbyshire SW, Jones AK, Creed F, Starz T, Meltzer CC, Townsend DW, Peterson AM, Firestone L. Cerebral responses to noxious thermal stimulation in chronic low back pain patients and normal controls. *Neuroimage* 2002;16:158-168.
- Dettmers C, Adler T, Rzanny R, van Schayck R, Gaser C, Weiss T, Miltner WH, Bruckner L, Weiller C. Increased excitability in the primary motor cortex and supplementary motor area in patients with phantom limb pain after upper limb amputation. *Neurosci Lett* 2001;307:109-112.
- Dettmers C, Lemon RN, Stephan KM, Fink GR, Frackowiak RS. Cerebral activation during the exertion of sustained static force in man. *Neuroreport* 1996a;7:2103-2110.
- Dettmers C, Ridding MC, Stephan KM, Lemon RN, Rothwell JC, Frackowiak RS. Comparison of regional cerebral blood flow with transcranial magnetic stimulation at different forces. *J Appl Physiol* 1996b;81:596-603.
- Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA. Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain* 1995;118:279-306.
- Devor A, Ulbert I, Dunn AK, Narayanan SN, Jones SR, Andermann ML, Boas DA, Dale AM. Coupling of the cortical hemodynamic response to cortical and thalamic neuronal activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:3822-3827.
- Disbrow E, Buonocore M, Antognini J, Carstens E, Rowley HA. Somatosensory cortex: a comparison of the response to noxious thermal, mechanical, and electrical stimuli using functional magnetic resonance imaging. *Hum Brain Mapp* 1998;6:150-159.

- Druschky K, Lang E, Hummel C, Kaltenhauser M, Kohlloffel LUE, Neundorfer B, Stefan H. Pain-Related Somatosensory Evoked Magnetic Fields Induced by Controlled Ballistic Mechanical Impacts. *J Clin Neurophysiol* 2000;17:613-622.
- Duncan GE, Stumpf WE. Brain activity patterns: assessment by high resolution autoradiographic imaging of radiolabeled 2-deoxyglucose and glucose uptake. *Prog Neurobiol* 1991;37:365-382.
- Duong TQ, Kim DS, Ugurbil K, Kim SG. Spatiotemporal dynamics of the BOLD fMRI signals: toward mapping submillimeter cortical columns using the early negative response. *Magn Reson Med* 2000;44:231-242.
- Duyn JH, Moonen CT, van Yperen GH, de Boer RW, Luyten PR. Inflow versus deoxyhemoglobin effects in BOLD functional MRI using gradient echoes at 1.5 T. *NMR Biomed* 1994;7:83-88.
- Edwards DJ, Thickbroom GW, Byrnes ML, Ghosh S, Mastaglia FL. Reduced corticomotor excitability with cyclic passive movement: a study using transcranial magnetic stimulation. *Hum Movement Sci* 2002;21:533-540.
- Efron B, Tibshirani RJ. An Introduction to the bootstrap, ed. Boca Raton, Fla.: Chapman & Hall/CRC, 1993.
- Eickhoff SB, Amunts K, Mohlberg H, Zilles K. The human parietal operculum. II. Stereotaxic maps and correlation with functional imaging results. *Cereb Cortex* 2006a;16:268-279.
- Eickhoff SB, Schleicher A, Zilles K, Amunts K. The human parietal operculum. I. Cytoarchitectonic mapping of subdivisions. *Cereb Cortex* 2006b;16:254-267.
- Eickhoff SB, Stephan KE, Mohlberg H, Grefkes C, Fink GR, Amunts K, Zilles K. A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. *Neuroimage* 2005;25:1325-1335.
- Eisenberg E, Chistyakov AV, Yudashkin M, Kaplan B, Hafner H, Feinsod M. Evidence for cortical hyperexcitability of the affected limb representation area in CRPS: a psychophysical and transcranial magnetic stimulation study. *Pain* 2005;113:99-105.
- Ellrich J, Lamp S. Peripheral nerve stimulation inhibits nociceptive processing: An electrophysiological study in healthy volunteers. *Neuromodulation* 2005;8:225-232.
- Enomoto H, Ugawa Y, Hanajima R, Yuasa K, Mochizuki H, Terao Y, Shiio Y, Furubayashi T, Iwata NK, Kanazawa I. Decreased sensory cortical excitability after 1 Hz rTMS over the ipsilateral primary motor cortex. *Clin Neurophysiol* 2001;112:2154-2158.
- Eriksson MB, Rosen I, Sjolund B. Thermal sensitivity in healthy subjects is decreased by a central mechanism after TNS. *Pain* 1985;22:235-242.
- Ernst M, Nelson EE, McClure EB, Monk CS, Munson S, Eshel N, Zarah E, Leibenluft E, Zametkin A, Towbin K, Blair J, Charney D, Pine DS. Choice selection and reward anticipation: an fMRI study. *Neuropsychologia* 2004;42:1585-1597.
- Farrell MJ, Laird AR, Egan GF. Brain activity associated with painfully hot stimuli applied to the upper limb: a meta-analysis. *Hum Brain Mapp* 2005;25:129-139.
- Farrow TF, Zheng Y, Wilkinson ID, Spence SA, Deakin JF, Tarrier N, Griffiths PD, Woodruff PW. Investigating the functional anatomy of empathy and forgiveness. *Neuroreport* 2001;12:2433-2438.
- Feine JS, Chapman CE, Lund JP, Duncan GH, Bushnell MC. The perception of painful and nonpainful stimuli during voluntary motor activity in man. *Somatosens Mot Res* 1990;7:113-124.
- Ferretti A, Del Gratta C, Babiloni C, Caulo M, Arienzo D, Tartaro A, Rossini PM, Romani GL. Functional topography of the secondary somatosensory cortex for nonpainful and painful stimulation of median and tibial nerve: an fMRI study. *Neuroimage* 2004;23:1217-1225.
- Fields HL, Basbaum AI, Heinricher MM. Central nervous system mechanisms of pain modulation. In: R Melzack, PD Wall, SB McMahon, M Koltzenburg, editors. *Wall and Melzack's textbook of pain*. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2006:XVIII, 1239 s.
- Filippi M, Rocca MA, Mezzapesa DM, Ghezzi A, Falini A, Martinelli V, Scotti G, Comi G. Simple and complex movement-associated functional MRI changes in patients at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Hum Brain Mapp* 2004;21:108-117.
- Fink GR, Frackowiak RSJ, Pietrzyk U, Passingham RE. Multiple Nonprimary Motor Areas in the Human Cortex. *J Neurophysiol* 1997;77:2164-2174.

- Fitzek S, Fitzek C, Huonker R, Reichenbach JR, Mentzel HJ, Witte OW, Kaiser WA. Event-related fMRI with painful electrical stimulation of the trigeminal nerve. *Magn Reson Imaging* 2004;22:205-209.
- Folz EL, White LEJ. Pain relief from frontal cingulotomy. *Neurosurgery* 1962; 19:89-100.
- Forss N, Hietanen M, Salonen O, Hari R. Modified activation of somatosensory cortical network in patients with right-hemisphere stroke. *Brain* 1999;122:1889-1899.
- Forss N, Jousmäki V. Sensorimotor integration in human primary and secondary somatosensory cortices. *Brain Res* 1998;781:259-267.
- Forss N, Raji TT, Seppä M, Hari R. Common cortical network for first and second pain. *Neuroimage* 2005;24:132-142.
- Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, Corbetta M, Van Essen DC, Raichle ME. From The Cover: The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:9673-9678.
- Fox PT, Mintun MA, Raichle ME, Miezin FM, Allman JM, Van Essen DC. Mapping human visual cortex with positron emission tomography. *Nature* 1986;323:806-809.
- Fox PT, Raichle ME. Stimulus rate dependence of regional cerebral blood flow in human striate cortex, demonstrated by positron emission tomography. *J Neurophysiol* 1984;51:1109-1120.
- Fox PT, Raichle ME. Stimulus rate determines regional brain blood flow in striate cortex. *Ann Neurol* 1985;17:303-305.
- Fox PT, Raichle ME. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986;83:1140-1144.
- Fox PT, Raichle ME, Mintun MA, Dence C. Nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neural activity. *Science* 1988;241:462-464.
- Frackowiak RSJ. Human brain function, 2nd ed. Amsterdam: Elsevier, 2004.
- Francini F, Maresca M, Procacci P, Zoppi M. The effects of non-painful transcutaneous electrical nerve stimulation on cutaneous pain threshold and muscular reflexes in normal men and in subjects with chronic pain. *Pain* 1981;11:49-63.
- Francis ST, Kelly EF, Bowtell R, Dunseath WJ, Folger SE, McGlone F. fMRI of the responses to vibratory stimulation of digit tips. *Neuroimage* 2000;11:188-202.
- Frankenstein UN, Richter W, McIntyre MC, Remy F. Distraction modulates anterior cingulate gyrus activations during the cold pressor test. *Neuroimage* 2001;14:827-836.
- Friedman DP, Murray EA. Thalamic connectivity of the second somatosensory area and neighboring somatosensory fields of the lateral sulcus of the macaque. *J Comp Neurol* 1986;252:348-373.
- Friedman DP, Murray EA, O'Neill JB, Mishkin M. Cortical connections of the somatosensory fields of the lateral sulcus of macaques: evidence for a corticolimbic pathway for touch. *J Comp Neurol* 1986;252:323-347.
- Friston KJ, Frith CD, Liddle PF, Dolan RJ, Lammertsma AA, Frackowiak RS. The relationship between global and local changes in PET scans.[see comment]. *J Cereb Blood Flow Metab* 1990;10:458-466.
- Friston KJ, Frith CD, Liddle PF, Frackowiak RS. Comparing functional (PET) images: the assessment of significant change. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991;11:690-699.
- Friston KJ, Holmes AP, Poline JB, Grasby PJ, Williams SC, Frackowiak RS, Turner R. Analysis of fMRI time-series revisited.[see comment]. *Neuroimage* 1995;2:45-53.
- Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline JP, Frith CD, Frackowiak RSJ. Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Hum Brain Mapp* 1994a;2:189-210.
- Friston KJ, Jezzard P, Turner R. Analysis of functional MRI time-series. *Hum Brain Mapp* 1994b;1:153-171.
- Frot M, Garcia-Larrea L, Guenot M, Mauguier F. Responses of the supra-sylvian (SII) cortex in humans to painful and innocuous stimuli. A study using intra-cerebral recordings. *Pain* 2001;94:65-73.
- Frot M, Isnard J, Guenot M, Mauguier F. Effects of noxious stimulation on signals from operculo-insular cortex: an intracerebral recording study. *Clin Neurophysiol* 2000;111:S131.
- Frot M, Mauguier F. Les reponses operculo-insulaires aux stimulations cutanees nociceptives chez l'homme. Revue de la litterature et donnees recentes. *Neurophysiol Clin* 1999a;29:401-410.
- Frot M, Mauguier F. Timing and spatial distribution of somatosensory responses recorded in the upper bank of the sylvian fissure (SII area) in humans. *Cereb Cortex* 1999b;9:854-863.

- Frot M, Mauguiere F. Dual representation of pain in the operculo-insular cortex in humans. *Brain* 2003;126:438-450.
- Frot M, Rambaud L, Guenot M, Mauguiere F. Intracortical recordings of early pain-related CO₂-laser evoked potentials in the human second somatosensory (SII) area. *Clin Neurophysiol* 1999;110:133-145.
- Fuchs M, Wagner M, Kohler T, Wischmann HA. Linear and nonlinear current density reconstructions. *J Clin Neurophysiol* 1999;16:267-295.
- Galea MP, Darian-Smith I. Multiple corticospinal neuron populations in the macaque monkey are specified by their unique cortical origins, spinal terminations, and connections. *Cereb Cortex* 1994;4:166-194.
- Ganchev GN, Gavrilenko TF. [Somatosensory evoked potentials during long-term isometric muscle contraction]. *Zh Vyssh Nerv Deiat Im I P Pavlova* 1990;40:884-890.
- Gantchev G, Gavrilenko T, Concek V. Somatosensory evoked potentials modification related to isometric voluntary contraction. *Int J Psychophysiol* 1994;17:191-196.
- Garcia-Larrea L. On insular responses and laser-evoked potentials.[comment]. *Int J Psychophysiol* 2002;43:197-198.
- Garcia-Larrea L, Frot M, Valeriani M. Brain generators of laser-evoked potentials: from dipoles to functional significance. *Neurophysiol Clin* 2003;33:279-292.
- Garcia-Larrea L, Mauguiere F. Electrophysiological assessment of nociception in normals and patients: the use of nociceptive reflexes. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1990;41:102-118.
- Garcia-Larrea L, Peyron R, Mertens P, Gregoire MC, Lavenne F, Le Bars D, Convers P, Mauguiere F, Sindou M, Laurent B. Electrical stimulation of motor cortex for pain control: a combined PET-scan and electrophysiological study. *Pain* 1999;83:259-273.
- Garcia-Larrea L, Peyron R, Mertens P, Laurent B, Mauguiere F, Sindou M. Functional imaging and neurophysiological assessment of spinal and brain therapeutic modulation in humans. *Arch Med Res* 2000;31:248-257.
- Gavrilenko T, Gantchev GN. Modulation of somatosensory evoked potentials during isometric contraction in relation to hand use. *Int J Psychophysiol* 1992;13:299-303.
- Gelnar PA, Krauss BR, Sheehe PR, Szeverenyi NM, Apkarian AV. A comparative fMRI study of cortical representations for thermal painful, vibrotactile, and motor performance tasks. *Neuroimage* 1999;10:460-482.
- George MS, Ketter TA, Parekh PI, Horwitz B, Herscovitch P, Post RM. Brain activity during transient sadness and happiness in healthy women. *Am J Psychiatry* 1995;152:341-351.
- Gevens A, Le J, Leong H, McEvoy LK, Smith ME. Deblurring. *J Clin Neurophysiol* 1999;16:204-213.
- Gevens A, Le J, Martin NK, Brickett P, Desmond J, Reutter B. High resolution EEG: 124-channel recording, spatial deblurring and MRI integration methods. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994;90:337-358.
- Ghez C, Pisa M. Inhibition of afferent transmission in cuneate nucleus during voluntary movement in the cat. *Brain Res* 1972;40:145-155.
- Giblin DR. Somatosensory Evoked Potentials in Healthy Subjects and in Patients with Lesions of the Nervous System. *Ann N Y Acad Sci* 1964;112:93-142.
- Gingold SI, Greenspan JD, Apkarian AV. Anatomic evidence of nociceptive inputs to primary somatosensory cortex: relationship between spinothalamic terminals and thalamocortical cells in squirrel monkeys. *J Comp Neurol* 1991;308:467-490.
- Golaszewski SM, Siedentopf CM, Baldauf E, Koppelstaetter F, Eisner W, Unterrainer J, Guendisch GM, Mottaghy FM, Felber SR. Functional magnetic resonance imaging of the human sensorimotor cortex using a novel vibrotactile stimulator. *Neuroimage* 2002;17:421-430.
- Gorno-Tempini ML, Price CJ, Josephs O, Vandenberghe R, Cappa SF, Kapur N, Frackowiak RSJ. The neural systems sustaining face and proper-name processing. *Brain* 2000;123:419-a-.
- Gorsler A. Modulation of motor cortex excitability induced by pinch grip repetition. 2004.
- Gossl C, Fahrmeir L, Auer DP. Bayesian modeling of the hemodynamic response function in BOLD fMRI. *Neuroimage* 2001;14:140-148.

- Grafton ST, Arbib MA, Fadiga L, Rizzolatti G. Localization of grasp representations in humans by positron emission tomography. 2. Observation compared with imagination. *Exp Brain Res* 1996;112:103-111.
- Greenspan JD, Lee RR, Lenz FA. Pain sensitivity alterations as a function of lesion location in the parasyllian cortex. *Pain* 1999;81:273-282.
- Greenspan JD, Winfield JA. Reversible pain and tactile deficits associated with a cerebral tumor compressing the posterior insula and parietal operculum. *Pain* 1992;50:29-39.
- Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, Menon V. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:253-258.
- Grimm C, Schreiber A, Kristeva-Feige R, Mergner T, Hennig J, Lucking CH. A comparison between electric source localisation and fMRI during somatosensory stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;106:22-29.
- Grodd W, Hülsmann E, Lotze M, Wildgruber D, Erb M. Sensorimotor mapping of the human cerebellum: fMRI evidence of somatotopic organization. *Hum Brain Mapp* 2001;13:55-73.
- Gybels JM, Sweet WH. Neurosurgical treatment of persistent pain. Physiological and pathological mechanisms of human pain. *Pain Headache* 1989;11:1-402.
- Haaland KY, Elsinger CL, Mayer AR, Durgerian S, Rao SM. Motor sequence complexity and performing hand produce differential patterns of hemispheric lateralization. *J Cogn Neurosci* 2004;16:621-636.
- Haber SN, Gdowski MJ. Cingulate Gyrus. In: G Paxinos, JK Mai, editors. *The human nervous system*. Amsterdam; Boston: Elsevier Academic Press, 2004:915-949.
- Haimi-Cohen R, Cohen A, Carmon A. A model for the temperature distribution in skin noxiously stimulated by a brief pulse of CO₂ laser radiation. *J Neurosci Methods* 1983;8:127-137.
- Hamada Y, Otsuka S, Okamoto T, Suzuki R. The profile of the recovery cycle in human primary and secondary somatosensory cortex: a magnetoencephalography study. *Clin Neurophysiol* 2002;113:1787-1793.
- Hamalainen M, Hari R, Ilmoniemi RJ, Knuutila J, Lounasmaa OV. Magnetoencephalography--theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain. *Rev Mod Phys* 1993;65:413-497.
- Hamzei F, Dettmers C, Rzanny R, Liepert J, Buchel C, Weiller C. Reduction of excitability ("inhibition") in the ipsilateral primary motor cortex is mirrored by fMRI signal decreases. *Neuroimage* 2002;17:490-496.
- Handy TC. Event-related potentials : a methods handbook, ed. Cambridge: MIT Press, 2005.
- Hari R, Kaukoranta E, Reinikainen K, Huopaniemie T, Mauno J. Neuromagnetic localization of cortical activity evoked by painful dental stimulation in man. *Neurosci Lett* 1983;42:77-82.
- Hari R, Portin K, Kettenmann B, Jousmaki V, Kopal G. Right-hemisphere preponderance of responses to painful CO₂ stimulation of the human nasal mucosa. *Pain* 1997;72:145-151.
- Hashimoto I, Yoshikawa K, Gatayama T, Sasaki M, Nomura M, Yokoyama S, Sano K. Perceptual changes accompanying controlled blocking of cutaneous afferents are related to somatosensory evoked potentials. *Neurol Res* 1995;17:24-32.
- Hazemann P, Audin G, Lille F. Effect of voluntary self-paced movements upon auditory and somatosensory evoked potentials in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1975;39:247-254.
- Helmchen C, Mohr C, Erdmann C, Petersen D, Nitschke MF. Differential cerebellar activation related to perceived pain intensity during noxious thermal stimulation in humans: a functional magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett* 2003;335:202-206.
- Hlushchuk Y, Hari R. Transient suppression of ipsilateral primary somatosensory cortex during tactile finger stimulation. *J Neurosci* 2006;26:5819-5824.
- Hochstetter K, Rupp A, Meinck HM, Weckesser D, Bornfleth H, Stippich C, Berg P, Scherg M. Magnetic source imaging of tactile input shows task-independent attention effects in SII. *Neuroreport* 2000;11:2461-2465.
- Hochstetter K, Rupp A, Stancak A, Meinck HM, Stippich C, Berg P, Scherg M. Interaction of tactile input in the human primary and secondary somatosensory cortex--a magnetoencephalographic study. *Neuroimage* 2001;14:759-767.

- Hoppenstein R. Electrical stimulation of the ventral and dorsal columns of the spinal cord for relief of chronic intractable pain: preliminary report. *Surg Neurol* 1975;4:187-194.
- Hornak J, Bramham J, Rolls ET, Morris RG, O'Doherty J, Bullock PR, Polkey CE. Changes in emotion after circumscribed surgical lesions of the orbitofrontal and cingulate cortices. *Brain* 2003;126:1691-1712.
- Hoshiyama M, Kakigi R. After-effect of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on pain-related evoked potentials and magnetic fields in normal subjects. *Clin Neurophysiol* 2000;111:717-724.
- Howland EW, Wakai RT, Mjaanes BA, Balog JP, Cleeland CS. Whole head mapping of magnetic fields following painful electric finger shock. *Cogn Br Res* 1995;2:165-172.
- Hsieh J-C, Stahle-Backdahl M, Hagermark O, Stone-Elander S, Rosenquist G, Ingvar M. Traumatic nociceptive pain activates the hypothalamus and the periaqueductal gray: a positron emission tomography study. *Pain* 1996;64:303-314.
- Hua le H, Strigo IA, Baxter LC, Johnson SC, Craig AD. Anteroposterior somatotopy of innocuous cooling activation focus in human dorsal posterior insular cortex.[see comment]. *Am J Phys - Regu Physiol* 2005;289:R319-R325.
- Huttunen J, Homberg V. Modification of cortical somatosensory evoked potentials during tactile exploration and simple active and passive movements. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991;81:216-223.
- Huttunen J, Wikstrom H, Korvenoja A, Seppalainen AM, Aronen H, Ilmoniemi RJ. Significance of the second somatosensory cortex in sensorimotor integration: enhancement of sensory responses during finger movements. *Neuroreport* 1996;7:1009-1012.
- Chapman CR, Schimek F, Gehrig JD, Gerlach R, Colpitts YH. Effects of nitrous oxide, transcutaneous electrical stimulation, and their combination on brain potentials elicited by painful stimulation. *Anesthesiology* 1983;58:250-256.
- Cheron G, Borenstein S. Specific gating of the early somatosensory evoked potentials during active movement. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1987;67:537-548.
- Cheron G, Borenstein S. Mental movement simulation affects the N30 frontal component of the somatosensory evoked potential. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992;84:288-292.
- Chesterton LS, Barlas P, Foster NE, Lundeborg T, Wright CC, Baxter GD. Sensory stimulation (TENS): effects of parameter manipulation on mechanical pain thresholds in healthy human subjects. *Pain* 2002;99:253-262.
- Chesterton LS, Foster NE, Wright CC, Baxter GD, Barlas P. Effects of TENS frequency, intensity and stimulation site parameter manipulation on pressure pain thresholds in healthy human subjects. *Pain* 2003;106:73-80.
- Chuang TY, Robinson LR, Nelson MR, Moss F, Chiou-Tan FY. Effect of isometric contraction on threshold somatosensory evoked potentials. *Am J Phys Med Rehabil* 1999;78:2-6.
- Chudler EH. Response properties of neurons in the caudate-putamen and globus pallidus to noxious and non-noxious thermal stimulation in anesthetized rats. *Brain Res* 1998;812:283-288.
- Chudler EH, Dong WK. The role of the basal ganglia in nociception and pain. *Pain* 1995;60:3-38.
- Iannetti GD, Truini A, Romaniello A, Galeotti F, Rizzo C, Manfredi M, Cruccu G. Evidence of a Specific Spinal Pathway for the Sense of Warmth in Humans. *J Neurophysiol* 2003;89:562-570.
- IASP. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain* 1979;6:249.
- Ibinson JW, Small RH, Algaze A, Roberts CJ, Clark DL, Schmalbrock P. Functional magnetic resonance imaging studies of pain: an investigation of signal decay during and across sessions.[see comment]. *Anesthesiology* 2004;101:960-969.
- Inoue K, Yamashita T, Harada T, Nakamura S. Role of human SII cortices in sensorimotor integration. *Clin Neurophysiol* 2002;113:1573-1578.
- Insola A, Le Pera D, Restuccia D, Mazzone P, Valeriani M. Reduction in amplitude of the subcortical low- and high-frequency somatosensory evoked potentials during voluntary movement: an intracerebral recording study. *Clin Neurophysiol* 2004;115:104-111.
- Inui K, Tran TD, Hoshiyama M, Kakigi R. Preferential stimulation of Adelta fibers by intra-epidermal needle electrode in humans. *Pain* 2002a;96:247-252.

- Inui K, Tran TD, Qiu Y, Wang X, Hoshiyama M, Kakigi R. Pain-related magnetic fields evoked by intra-epidermal electrical stimulation in humans. *Clin Neurophysiol* 2002b;113:298-304.
- Inui K, Tran TD, Qiu Y, Wang X, Hoshiyama M, Kakigi R. A comparative magnetoencephalographic study of cortical activations evoked by noxious and innocuous somatosensory stimulations. *Neuroscience* 2003;120:235-248.
- Inui K, Tsuji T, Kakigi R. Temporal analysis of cortical mechanisms for pain relief by tactile stimuli in humans. *Cereb Cortex* 2006;16:355-365.
- Jasmin L, Burkey AR, Granato A, Ohara PT. Rostral agranular insular cortex and pain areas of the central nervous system: a tract-tracing study in the rat.[erratum appears in J Comp Neurol. 2004 Dec 13;480(3):330]. *J Comp Neurol* 2004;468:425-440.
- Johnson G, Hutchison JMS, Redpath TW, Eastwood LM. Improvements in performance time for simultaneous three-dimensional NMR imaging. *J Magn Reson* 1983;54:374-384.
- Jones AK, Brown WD, Friston KJ, Qi LY, Frackowiak RS. Cortical and subcortical localization of response to pain in man using positron emission tomography. *Proc R Soc London, B Biol Sci* 1991;244:39-44.
- Joseph J, Howland EW, Wakai R, Backonja M, Baffa O, Potenti FM, Cleeland CS. Late pain-related magnetic fields and electric potentials evoked by intracutaneous electric finger stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991;80:46-52.
- Julius D, McCleskey EW. Cellular and molecular properties of primary afferent neurons. In: R Melzack, PD Wall, SB McMahon, M Koltzenburg, editors. *Wall and Melzack's textbook of pain*. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2006:35-48.
- Juottonen K, Gockel M, Silen T, Hurri H, Hari R, Forss N. Altered central sensorimotor processing in patients with complex regional pain syndrome. *Pain* 2002;98:315-323.
- Kakigi R. Diffuse noxious inhibitory control. Reappraisal by pain-related somatosensory evoked potentials following CO₂ laser stimulation. *J Neurol Sci* 1994;125:198-205.
- Kakigi R, Hoshiyama M, Shimojo M, Naka D, Yamasaki H, Watanabe S, Xiang J, Maeda K, Lam K, Itomi K, Nakamura A. The somatosensory evoked magnetic fields. *Prog Neurobiol* 2000;61:495-523.
- Kakigi R, Inui K, Tamura Y. Electrophysiological studies on human pain perception. *Clin Neurophysiol* 2005;116:743-763.
- Kakigi R, Koyama S, Hoshiyama M, Kitamura Y, Shimojo M, Watanabe S. Pain-related magnetic fields following painful CO₂ laser stimulation in man. *Neurosci Lett* 1995a;192:45-48.
- Kakigi R, Koyama S, Hoshiyama M, Watanabe S, Shimojo M, Kitamura Y. Gating of somatosensory evoked responses during active finger movements magnetoencephalographic studies. *J Neurol Sci* 1995b;128:195-204.
- Kakigi R, Matsuda Y, Kuroda Y. Effects of movement-related cortical activities on pain-related somatosensory evoked potentials following CO₂ laser stimulation in normal subjects. *Acta Neurol Scand* 1993;88:376-380.
- Kakigi R, Shibasaki H. Mechanisms of pain relief by vibration and movement. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:282-286.
- Kakigi R, Shibasaki H, Ikeda A. Pain-related somatosensory evoked potentials following CO₂ laser stimulation in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1989;74:139-146.
- Kakigi R, Shimojo M, Hoshiyama M, Koyama S, Watanabe S, Naka D, Suzuki H, Nakamura A. Effects of movement and movement imagery on somatosensory evoked magnetic fields following posterior tibial nerve stimulation. *Cogn Br Res* 1997;5:241-253.
- Kakigi R, Watanabe S. Pain relief by various kinds of interference stimulation applied to the peripheral skin in humans: pain-related brain potentials following CO₂ laser stimulation. *J Peripher Nerv Syst* 1996;1:189-198.
- Kalra A, Urban MO, Sluka KA. Blockade of opioid receptors in rostral ventral medulla prevents antihyperalgesia produced by transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS). *J Pharmacol Exp Ther* 2001;298:257-263.
- Kanda M, Nagamine T, Ikeda A, Ohara S, Kunieda T, Fujiwara N, Yazawa S, Sawamoto N, Matsumoto R, Taki W, Shibasaki H. Primary somatosensory cortex is actively involved in pain processing in human. *Brain Res* 2000;853:282-289.

- Karhu J, Tesche CD. Simultaneous early processing of sensory input in human primary (SI) and secondary (SII) somatosensory cortices. *J Neurophysiol* 1999;81:2017-2025.
- Kemppainen P, Leppanen H, Waltimo A, Pertovaara A. Effects of jaw clenching, jaw movement and static jaw position on facial skin sensitivity to non-painful electrical stimulation in man. *Arch Oral Biol* 1993;38:303-308.
- Kemppainen P, Pertovaara A, Huopaniemi T, Johansson G, Karonen SL. Modification of dental pain and cutaneous thermal sensitivity by physical exercise in man. *Brain Res* 1985;360:33-40.
- Kemppainen P, Vaalamo I, Leppala N, Pertovaara A. Changes in tooth pulpal detection and pain thresholds in relation to jaw movement in man. *Arch Oral Biol* 2001;46:33-37.
- Kim SG, Ashe J, Georgopoulos AP, Merkle H, Ellermann JM, Menon RS, Ogawa S, Ugurbil K. Functional imaging of human motor cortex at high magnetic field. *J Neurophysiol* 1993;69:297-302.
- Klostermann F, Gobbele R, Buchner H, Siedenberg R, Curio G. Differential gating of slow postsynaptic and high-frequency spike-like components in human somatosensory evoked potentials under isometric motor interference. *Brain Res* 2001;922:95-103.
- Kobayashi M, Hutchinson S, Schlaug G, Pascual-Leone A. Ipsilateral motor cortex activation on functional magnetic resonance imaging during unilateral hand movements is related to interhemispheric interactions. *Neuroimage* 2003;20:2259-2270.
- Kosek E, Ekholm J, Hansson P. Modulation of pressure pain thresholds during and following isometric contraction in patients with fibromyalgia and in healthy controls. *Pain* 1996;64:415-423.
- Kosek E, Lundberg L. Segmental and plurisegmental modulation of pressure pain thresholds during static muscle contractions in healthy individuals. *Eur J Pain* 2003;7:251-258.
- Koski L, Paus T. Functional connectivity of the anterior cingulate cortex within the human frontal lobe: a brain-mapping meta-analysis. *Exp Brain Res* 2000;133:55-65.
- Krainick JU, Thoden -U, Riechert T. Spinal cord stimulation in post-amputation pain. *Surgical Neurology* 1975;4:167-170.
- Kristeva-Feige R, Rossi S, Pizzella V, Lopez L, Erne SN, Edrich J, Rossini PM. A neuromagnetic study of movement-related somatosensory gating in the human brain. *Exp Brain Res* 1996;107:504-514.
- Krubitzer L, Clarey J, Tweedale R, Elston G, Calford M. A redefinition of somatosensory areas in the lateral sulcus of macaque monkeys. *J Neurosci* 1995;15:3821-3839.
- Kulkarni B, Bentley DE, Elliott R, Youell P, Watson A, Derbyshire SW, Frackowiak RS, Friston KJ, Jones AK. Attention to pain localization and unpleasantness discriminates the functions of the medial and lateral pain systems. *Eur J Neurosci* 2005;21:3133-3142.
- Kwan CL, Crawley AP, Mikulis DJ, Davis KD. An fMRI study of the anterior cingulate cortex and surrounding medial wall activations evoked by noxious cutaneous heat and cold stimuli. *Pain* 2000;85:359-374.
- Laarne PH, Tenhunen-Eskelinen ML, Hyttinen JK, Eskola HJ. Effect of EEG electrode density on dipole localization accuracy using two realistically shaped skull resistivity models. *Brain Topogr* 2000;12:249-254.
- Ladabaum U, Minoshima S, Hasler WL, Cross D, Chey WD, Owyang C. Gastric distention correlates with activation of multiple cortical and subcortical regions. *Gastroenterology* 2001;120:369-376.
- Lane RD, Fink GR, Chau PM, Dolan RJ. Neural activation during selective attention to subjective emotional responses. *Neuroreport* 1997;8:3969-3972.
- Le Bihan D, Turner R, Zeffiro TA, Cuenod CA, Jezzard P, Bonnerot V. Activation of human primary visual cortex during visual recall: a magnetic resonance imaging study. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90:11802-11805.
- Le Pera D, Svensson P, Valeriani M, Watanabe I, Arendt-Nielsen L, Chen AC. Long-lasting effect evoked by tonic muscle pain on parietal EEG activity in humans. *Clin Neurophysiol* 2000;111:2130-2137.
- Lee RG, White DG. Modification of the human somatosensory evoked response during voluntary movement. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1974;36:53-62.
- Lefaucheur JP, Debray S, Jarry G. Laser evoked potentials using the Nd:YAG laser. *Muscle Nerve* 2001;24:496-501.

- Legrain V, Guerit JM, Bruyer R, Plaghki L. Attentional modulation of the nociceptive processing into the human brain: selective spatial attention, probability of stimulus occurrence, and target detection effects on laser evoked potentials.[see comment]. *Pain* 2002;99:21-39.
- Legrain V, Guerit JM, Bruyer R, Plaghki L. Electrophysiological correlates of attentional orientation in humans to strong intensity deviant nociceptive stimuli, inside and outside the focus of spatial attention. *Neurosci Lett* 2003;339:107-110.
- Lenz FA, Krauss G, Treede RD, Lee JL, Boatman D, Crone N, Minahan R, Port J, Rios M. Different generators in human temporal-parasyllian cortex account for subdural laser-evoked potentials, auditory-evoked potentials, and event-related potentials. *Neurosci Lett* 2000;279:153-156.
- Lenz FA, Rios M, Chau D, Krauss GL, Zirh TA, Lesser RP. Painful stimuli evoke potentials recorded from the parasyllian cortex in humans. *J Neurophysiol* 1998;80:2077-2088.
- Levesque J, Eugene F, Joanette Y, Paquette V, Mensour B, Beaudoin G, Leroux J-M, Bourgouin P, Beaugard M. Neural circuitry underlying voluntary suppression of sadness. *Biol Psychiatry* 2003;53:502-510.
- Lewith GT, White PJ, Pariente J. Investigating acupuncture using brain imaging techniques: The current state of play. *Evid Based Complement Alternat Med* 2005;2:315-319.
- Lieberman MD, Jarcho JM, Berman S, Naliboff BD, Suyenobu BY, Mandelkern M, Mayer EA. The neural correlates of placebo effects: a disruption account. *Neuroimage* 2004;22:447-455.
- Liepert J, Dettmers C, Terborg C, Weiller C. Inhibition of ipsilateral motor cortex during phasic generation of low force. *Clin Neurophysiol* 2001;112:114-121.
- Lin YY, Simoes C, Forss N, Hari R. Differential effects of muscle contraction from various body parts on neuromagnetic somatosensory responses. *Neuroimage* 2000;11:334-340.
- Lindblom U, Meyerson BA. Influence on touch, vibration and cutaneous pain of dorsal column stimulation in man. *Pain* 1975;1:257-270.
- Lindblom UF, Ottosson JO. Influence of pyramidal stimulation upon the relay of coarse cutaneous afferents in the dorsal horn. *Acta Physiol Scand* 1957;38:309-318.
- Linderoth B, Meyerson BA. Central Nervous System Stimulation for Neuropathic Pain. In: PT Hansson, HL Fields, RG Hill, P Marchettini, editors. *Neuropathic pain: pathophysiology and treatment*, Vol. 21. Seattle, Wash.: IASP Press, 2001:223-249.
- Linderoth B, Simpson BA, Meyerson BA. Spinal cord and brain stimulation. In: R Melzack, PD Wall, SB McMahon, M Koltzenburg, editors. *Wall and Melzack's textbook of pain*. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2006:563-582.
- Lipton ML, Fu KM, Branch CA, Schroeder CE. Ipsilateral hand input to area 3b revealed by converging hemodynamic and electrophysiological analyses in macaque monkeys. *J Neurosci* 2006;26:180-185.
- Logothetis NK. The neural basis of the blood-oxygen-level-dependent functional magnetic resonance imaging signal. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2002;357:1003-1037.
- Logothetis NK, Pauls J, Augath M, Trinath T, Oeltermann A. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal.[see comment]. *Nature* 2001;412:150-157.
- Longe SE, Wise R, Bantick S, Lloyd D, Johansen-Berg H, McGlone F, Tracey I. Counter-stimulatory effects on pain perception and processing are significantly altered by attention: an fMRI study. *Neuroreport* 2001;12:2021-2025.
- Lorenz J, Cross DJ, Minoshima S, Morrow TJ, Paulson PE, Casey KL. A Unique Representation of Heat Allodynia in the Human Brain. *Neuron* 2002;35:383-393.
- Lorenz J, Garcia-Larrea L. Contribution of attentional and cognitive factors to laser evoked brain potentials. *Neurophysiol Clin* 2003;33:293-301.
- Lorenz J, Minoshima S, Casey KL. Keeping pain out of mind: the role of the dorsolateral prefrontal cortex in pain modulation. *Brain* 2003;126:1079-1091.
- Luft AR, Manto MU, Ben Taib NO. Modulation of motor cortex excitability by sustained peripheral stimulation: the interaction between the motor cortex and the cerebellum. *Cerebellum* 2005;4:90-96.
- Macar F, Anton JL, Bonnet M, Vidal F. Timing functions of the supplementary motor area: an event-related fMRI study. *Cogn Br Res* 2004;21:206-215.

- Maguire EA, Frackowiak RSJ, Frith CD. Recalling Routes around London: Activation of the Right Hippocampus in Taxi Drivers. *J Neurosci* 1997;17:7103-7110.
- Maldjian JA, Gottschalk A, Patel RS, Detre JA, Alsop DC. The sensory somatotopic map of the human hand demonstrated at 4 Tesla. *Neuroimage* 1999;10:55-62.
- Mansfield P. Multi-planar image formation using NMR spin echoes. *J Phys C: Solid State Phys* 1977;10:L55-L58.
- Marchand S, Bushnell MC, Duncan GH. Modulation of heat pain perception by high frequency transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS). *Clin J Pain* 1991;7:122-129.
- Matelli M, Luppino G, Geyer S, Zilles K. Motor Cortex. In: G Paxinos, JK Mai, editors. *The human nervous system*. Amsterdam; Boston: Elsevier Academic Press, 2004:915-949.
- Mauderli AP. Relationships between skin temperature and temporal summation of heat and cold pain. 2003.
- Melzack R. From the gate to the neuromatrix. *Pain* 1999;Suppl 6:S121-126.
- Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965;150:971-979.
- Melzack R, Wall PD, McMahon SB, Koltzenburg M. Wall and Melzack's textbook of pain, 5th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2006.
- Menninghaus E, Lutkenhoner B, Gonzalez SL. Localization of a dipolar source in a skull phantom: realistic versus spherical model. *IEEE Trans Biomed Eng* 1994;41:986-989.
- Menon RS, Ogawa S, Hu X, Strupp JP, Anderson P, Ugurbil K. BOLD based functional MRI at 4 Tesla includes a capillary bed contribution: echo-planar imaging correlates with previous optical imaging using intrinsic signals. *Magn Reson Med* 1995;33:453-459.
- Menon RS, Ogawa S, Kim SG, Ellermann JM, Merkle H, Tank DW, Ugurbil K. Functional brain mapping using magnetic resonance imaging. Signal changes accompanying visual stimulation. *Invest Radiol* 1992;27 Suppl 2:S47-53.
- Menon RS, Ogawa S, Tank DW, Ugurbil K. Tesla gradient recalled echo characteristics of photic stimulation-induced signal changes in the human primary visual cortex. *Magn Reson Med* 1993;30:380-386.
- Merskey H. The definition of pain. *Eur Psychiatry* 1991;6:153-160.
- Mesulam MM, Mufson EJ. Insula of the old world monkey. III: Efferent cortical output and comments on function. *J Comp Neurol* 1982;212:38-52.
- Meyer RA, Ringkamp M, Campbell JN, Raja SN. Peripheral mechanisms of cutaneous nociception. In: R Melzack, PD Wall, SB McMahon, M Koltzenburg, editors. *Wall and Melzack's textbook of pain* Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2006:1-34.
- Meyer RA, Walker RE, Mountcastle VB, Jr. A laser stimulator for the study of cutaneous thermal and pain sensations. *IEEE Trans Biomed Eng* 1976;23:54-60.
- Meyerson BA, Linderth B. Mechanisms of spinal cord stimulation in neuropathic pain. *Neurol Res* 2000;22:285-292.
- Miller MW. The origin of corticospinal projection neurons in rat. *Exp Brain Res* 1987;67:339-351.
- Milne RJ, Aniss AM, Kay NE, Gandevia SC. Reduction in perceived intensity of cutaneous stimuli during movement: a quantitative study. *Exp Brain Res* 1988;70:569-576.
- Mima T, Ikeda A, Yazawa S, Kunieda T, Nagamine T, Taki W, Shibasaki H. Somesthetic function of supplementary motor area during voluntary movements. *Neuroreport* 1999;10:1859-1862.
- Mima T, Nagamine T, Nakamura K, Shibasaki H. Attention modulates both primary and second somatosensory cortical activities in humans: a magnetoencephalographic study. *J Neurophysiol* 1998;80:2215-2221.
- Mochizuki H, Terao Y, Okabe S, Furubayashi T, Arai N, Iwata NK, Hanajima R, Kamakura K, Motoyoshi K, Ugawa Y. Effects of motor cortical stimulation on the excitability of contralateral motor and sensory cortices. *Exp Brain Res* 2004;158:519-526.
- Mori A, Babb RS, Waters RS, Asanuma H. Motor effects produced by stimulation of secondary somatosensory (SII) cortex in the monkey. *Exp Brain Res* 1985;58:440-442.
- Morita H, Petersen N, Nielsen J. Gating of somatosensory evoked potentials during voluntary movement of the lower limb in man. *Exp Brain Res* 1998;120:143-152.
- Mountcastle VB. *The sensory hand : neural mechanisms of somatic sensation*, ed. Cambridge, Mass.: Harvard University Press, 2005a.

- Mountcastle VB. The sensory hand: neural mechanisms of somatic sensation, ed. Cambridge, Mass.: Harvard University Press, 2005b.
- Mufson EJ, Mesulam MM. Insula of the old world monkey. II: Afferent cortical input and comments on the claustrum. *J Comp Neurol* 1982;212:23-37.
- Nahra H, Plaghki L. Modulation of perception and neurophysiological correlates of brief CO₂ laser stimuli in humans using concurrent large fiber stimulation. *Somatosens Mot Res* 2003;20:139-147.
- Nakamura Y, Paur R, Zimmermann R, Bromm B. Attentional modulation of human pain processing in the secondary somatosensory cortex: a magnetoencephalographic study. *Neurosci Lett* 2002;328:29-32.
- Nakata H, Inui K, Wasaka T, Nishihira Y, Kakigi R. Mechanisms of differences in gating effects on short- and long-latency somatosensory evoked potentials relating to movement. *Brain Topogr* 2003;15:211-222.
- Nakata H, Inui K, Wasaka T, Tamura Y, Tran TD, Qiu Y, Wang X, Nguyen TB, Kakigi R. Movements modulate cortical activities evoked by noxious stimulation. *Pain* 2004;107:91-98.
- Nardone A, Schieppati M. Influences of transcutaneous electrical stimulation of cutaneous and mixed nerves on subcortical and cortical somatosensory evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1989;74:24-35.
- Neugebauer V, Li W, Bird GC, Han JS. The amygdala and persistent pain. *Neuroscientist* 2004;10:221-234.
- Newton JM, Sunderland A, Gowland PA. fMRI signal decreases in ipsilateral primary motor cortex during unilateral hand movements are related to duration and side of movement. *Neuroimage* 2005;24:1080-1087.
- Nguyen JP, Lefaucher JP, Le Guerinel C, Eizenbaum JF, Nakano N, Carpentier A, Brugieres P, Pollin B, Rostaing S, Keravel Y. Motor cortex stimulation in the treatment of central and neuropathic pain. *Arch Med Res* 2000;31:263-265.
- Niedermeyer E, Lopes da Silva FH. Electroencephalography : basic principles, clinical applications, and related fields, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
- Nilsson HJ, Schouenborg J. Differential inhibitory effect on human nociceptive skin senses induced by local stimulation of thin cutaneous fibers. *Pain* 1999;80:103-112.
- Nitschke JB, Sarinopoulos I, Mackiewicz KL, Schaefer HS, Davidson RJ. Functional neuroanatomy of aversion and its anticipation. *Neuroimage* 2006;29:106-116.
- North RB, Kidd DH, Zahurak M, James CS, Long DM. Spinal cord stimulation for chronic, intractable pain: experience over two decades. *Neurosurgery* 1993;32:384-394; discussion 394-385.
- Nunez PL, Katznelson RD. Electric fields of the brain : the neurophysics of EEG, ed. New York: Oxford University Press, 1981.
- O'Doherty J, Critchley H, Deichmann R, Dolan RJ. Dissociating valence of outcome from behavioral control in human orbital and ventral prefrontal cortices. *J Neurosci* 2003;23:7931-7939.
- Oakley JC, Prager JP. Spinal cord stimulation: mechanisms of action. *Spine* 2002;27:2574-2583.
- Ogawa S, Lee TM. Magnetic resonance imaging of blood vessels at high fields: in vivo and in vitro measurements and image simulation. *Magn Reson Med* 1990;16:9-18.
- Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990a;87:9868-9872.
- Ogawa S, Lee TM, Nayak AS, Glynn P. Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magn Reson Med* 1990b;14:68-78.
- Ogawa S, Tank DW, Menon R, Ellermann JM, Kim SG, Merkle H, Ugurbil K. Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89:5951-5955.
- Ollikainen JO, Vauhkonen M, Karjalainen PA, Kaipio JP. Effects of local skull inhomogeneities on EEG source estimation. *Med Eng Phys* 1999;21:143-154.
- Opsommer E, Weiss T, Plaghki L, Miltner WH. Dipole analysis of ultralate (C-fibres) evoked potentials after laser stimulation of tiny cutaneous surface areas in humans.[erratum appears in *Neurosci Lett* 2001 Nov 16;314(3):156]. *Neurosci Lett* 2001;298:41-44.
- Oshiro Y, Fujita N, Tanaka H, Hirabuki N, Nakamura H, Yoshiya I. Functional mapping of pain-related activation with echo-planar MRI: significance of the SII-insular region. *Neuroreport* 1998;9:2285-2289.

- Ostrowsky K, Magnin M, Ryvlin P, Isnard J, Guenet M, Mauguiere F. Representation of pain and somatic sensation in the human insula: a study of responses to direct electrical cortical stimulation. *Cereb Cortex* 2002;12:376-385.
- Paalasmaa P. Modulation of skin sensitivity by dynamic and isometric exercise in man. 1991.
- Pantaleo T, Duranti R, Bellini F. Effects of vibratory stimulation on muscular pain threshold and blink response in human subjects. *Pain* 1986;24:239-250.
- Papakostopoulos D, Cooper R, Crow HJ. Inhibition of cortical evoked potentials and sensation by self-initiated movement in man. *Nature* 1975;258:321-324.
- Pascual-Marqui RD, Michel CM, Lehmann D. Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *Int J Psychophysiol* 1994;18:49-65.
- Passingham RE, Ramnani N, Rowe JB. The Motor System. In: RS Frackowiak, editor. *Human brain function*. Amsterdam: Elsevier, 2004:5-32.
- Pauling L, Coryell C. The Magnetic Properties and Structure of Hemoglobin, Oxyhemoglobin and Carbonmonoxyhemoglobin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1936;22:210-216.
- Paus T. Primate anterior cingulate cortex: where motor control, drive and cognition interface. *Nat Rev Neurosci* 2001;2:417-424.
- Perani D, Cappa SF, Schnur T, Tettamanti M, Collina S, Rosa MM, Fazio F. The neural correlates of verb and noun processing: A PET study. *Brain* 1999;122:2337-2344.
- Percheron G. Thalamus. In: G Paxinos, JK Mai, editors. *The human nervous system*. Amsterdam; Boston: Elsevier Academic Press, 2004:915-949.
- Pertovaara A, Kempainen P, Leppanen H. Lowered cutaneous sensitivity to nonpainful electrical stimulation during isometric exercise in humans. *Exp Brain Res* 1992;89:447-452.
- Petrovic P, Carlsson K, Petersson KM, Hansson P, Ingvar M. Context-dependent deactivation of the amygdala during pain. *J Cogn Neurosci* 2004a;16:1289-1301.
- Petrovic P, Dietrich T, Fransson P, Andersson J, Carlsson K, Ingvar M. Placebo in emotional processing--induced expectations of anxiety relief activate a generalized modulatory network. *Neuron* 2005;46:957-969.
- Petrovic P, Ingvar M. Imaging cognitive modulation of pain processing. *Pain* 2002;95:1-5.
- Petrovic P, Kalso E, Petersson KM, Ingvar M. Placebo and opioid analgesia-- imaging a shared neuronal network. *Science* 2002a;295:1737-1740.
- Petrovic P, Petersson KM, Ghatan PH, Stone-Elander S, Ingvar M. Pain-related cerebral activation is altered by a distracting cognitive task. *Pain* 2000;85:19-30.
- Petrovic P, Petersson KM, Hansson P, Ingvar M. A regression analysis study of the primary somatosensory cortex during pain. *Neuroimage* 2002b;16:1142-1150.
- Petrovic P, Petersson KM, Hansson P, Ingvar M. Brainstem involvement in the initial response to pain. *Neuroimage* 2004b;22:995-1005.
- Peyron R, Frot M, Schneider F, Garcia-Larrea L, Mertens P, Barral FG, Sindou M, Laurent B, Mauguiere F. Role of operculoinsular cortices in human pain processing: converging evidence from PET, fMRI, dipole modeling, and intracerebral recordings of evoked potentials. *Neuroimage* 2002;17:1336-1346.
- Peyron R, Garcia-Larrea L, Gregoire MC, Costes N, Convers P, Lavenne F, Mauguiere F, Michel D, Laurent B. Haemodynamic brain responses to acute pain in humans: sensory and attentional networks. *Brain* 1999;122:1765-1780.
- Peyron R, Laurent B, Garcia-Larrea L. Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000). *Neurophysiol Clin* 2000;30:263-288.
- Picard N, Strick PL. Motor areas of the medial wall: a review of their location and functional activation. *Cereb Cortex* 1996;6:342-353.
- Picard N, Strick PL. Imaging the premotor areas. *Curr Opin Neurobiol* 2001;11:663-672.
- Plaghki L, Mouraux A. EEG and laser stimulation as tools for pain research. *Curr Opin Invest Drugs* 2005;6:58-64.
- Pleger B, Foerster AF, Ragert P, Dinse HR, Schwenkreis P, Malin JP, Nicolas V, Tegenthoff M. Functional imaging of perceptual learning in human primary and secondary somatosensory cortex. *Neuron* 2003;40:643-653.

- Ploghaus A, Tracey I, Gati JS, Clare S, Menon RS, Matthews PM, Rawlins JN. Dissociating pain from its anticipation in the human brain. *Science* 1999;284:1979-1981.
- Ploner M, Gross J, Timmermann L, Schnitzler A. Cortical representation of first and second pain sensation in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:12444-12448.
- Ploner M, Schmitz F, Freund HJ, Schnitzler A. Parallel activation of primary and secondary somatosensory cortices in human pain processing. *J Neurophysiol* 1999;81:3100-3104.
- Porro CA. Functional imaging and pain: behavior, perception, and modulation. *Neuroscientist* 2003;9:354-369.
- Porro CA, Baraldi P, Pagnoni G, Serafini M, Facchin P, Maieron M, Nichelli P. Does anticipation of pain affect cortical nociceptive systems? *J Neurosci* 2002;22:3206-3214.
- Porro CA, Cettolo V, Francescato MP, Baraldi P. Functional activity mapping of the mesial hemispheric wall during anticipation of pain. *Neuroimage* 2003;19:1738-1747.
- Porro CA, Lui F, Facchin P, Maieron M, Baraldi P. Percept-related activity in the human somatosensory system: functional magnetic resonance imaging studies. *Magn Reson Imaging* 2004;22:1539-1548.
- Preuss TM, Goldman-Rakic PS. Connections of the ventral granular frontal cortex of macaques with perisylvian premotor and somatosensory areas: Anatomical evidence for somatic representation in primate frontal association cortex. *J Comp Neurol* 1989;282:293-316.
- Qiu Y, Inui K, Wang X, Nguyen BT, Tran TD, Kakigi R. Effects of distraction on magnetoencephalographic responses ascending through C-fibers in humans. *Clin Neurophysiol* 2004;115:636-646.
- Qiu Y, Inui K, Wang X, Tran TD, Kakigi R. Effects of attention, distraction and sleep on CO(2) laser evoked potentials related to C-fibers in humans. *Clin Neurophysiol* 2002;113:1579-1585.
- Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:676-682.
- Raij TT, Forss N, Stancak A, Hari R. Modulation of motor-cortex oscillatory activity by painful Delta- and C-fiber stimuli. *Neuroimage* 2004;23:569-573.
- Rainville P, Duncan GH, Price DD, Carrier B, Bushnell MC. Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science* 1997;277:968-971.
- Ramsey NF, Kirkby BS, Van Gelderen P, Berman KF, Duyn JH, Frank JA, Mattay VS, Van Horn JD, Esposito G, Moonen CTW, Weinberger DR. Functional Mapping of Human Sensorimotor Cortex with 3D BOLD fMRI Correlates Highly With H215O PET rCBF. 1996;16:755-759.
- Rauch R, Angel RW, Boylls CC. Velocity-dependent suppression of somatosensory evoked potentials during movement. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1985;62:421-425.
- Redgrave P, Prescott TJ, Gurney K. The basal ganglia: a vertebrate solution to the selection problem? *Neuroscience* 1999;89:1009-1023.
- Ridley RM, Ettlinger G. Impaired tactile learning and retention after removals of the second somatic sensory projection cortex (SII) in the monkey. *Brain Res* 1976;109:656-660.
- Robinson CJ, Burton H. Somatic submodality distribution within the second somatosensory (SII), 7b, retroinsular, postauditory, and granular insular cortical areas of M. fascicularis. *J Comp Neurol* 1980a;192:93-108.
- Robinson CJ, Burton H. Somatotopographic organization in the second somatosensory area of M. fascicularis. *J Comp Neurol* 1980b;192:43-67.
- Roby-Brami A, Bussel B, Willer JC, Le Bars D. An electrophysiological investigation into the pain-relieving effects of heterotopic nociceptive stimuli. Probable involvement of a supraspinal loop. *Brain* 1987;110:1497-1508.
- Rolls ET. The functions of the orbitofrontal cortex. *Brain Cog* 2004;55:11-29.
- Rossi A, Decchi B, Ginanneschi F. Presynaptic excitability changes of group Ia fibres to muscle nociceptive stimulation in humans. *Brain Res* 1999;818:12-22.
- Rossi A, Decchi B, Groccia V, Della Volpe R, Spidalieri R. Interactions between nociceptive and non-nociceptive afferent projections to cerebral cortex in humans. *Neurosci Lett* 1998;248:155-158.
- Rossi S, Bartalini S, Ulivelli M, Mantovani A, Di Muro A, Goracci A, Castrogiovanni P, Battistini N, Passero S. Hypofunctioning of sensory gating mechanisms in patients with obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2005;57:16-20.

- Rossi S, della Volpe R, Ginanneschi F, Ulivelli M, Bartalini S, Spidalieri R, Rossi A. Early somatosensory processing during tonic muscle pain in humans: relation to loss of proprioception and motor 'defensive' strategies. *Clin Neurophysiol* 2003;114:1351-1358.
- Rossi S, Tecchio F, Pasqualetti P, Ulivelli M, Pizzella V, Romani GL, Passero S, Battistini N, Rossini PM. Somatosensory processing during movement observation in humans. *Clin Neurophysiol* 2002;113:16-24.
- Rossini PM, Babiloni C, Babiloni F, Ambrosini A, Onorati P, Carducci F, Urbano A. "Gating" of human short-latency somatosensory evoked cortical responses during execution of movement. A high resolution electroencephalography study. *Brain Res* 1999a;843:161-170.
- Rossini PM, Rossi S, Pasqualetti P, Tecchio F. Corticospinal excitability modulation to hand muscles during movement imagery. *Cereb Cortex* 1999b;9:161-167.
- Roth M, Decety J, Raybaudi M, Massarelli R, Delon-Martin C, Segebarth C, Morand S, Gemignani A, Decors M, Jeannerod M. Possible involvement of primary motor cortex in mentally simulated movement: a functional magnetic resonance imaging study. *Neuroreport* 1996;7:1280-1284.
- Ruben J, Schwiemann J, Deuchert M, Meyer R, Krause T, Curio G, Villringer K, Kurth R, Villringer A. Somatotopic organization of human secondary somatosensory cortex. *Cereb Cortex* 2001;11:463-473.
- Rushton DN, Rothwell JC, Craggs MD. Gating of somatosensory evoked potentials during different kinds of movement in man. *Brain* 1981;104:465-491.
- Saab CY, Willis WD. The cerebellum: organization, functions and its role in nociception. *Brain Res - Brain Res Rev* 2003;42:85-95.
- Saade NE, Atweh SF, Privat A, Jabbur SJ. Inhibitory effects from various types of dorsal column and raphe magnus stimulations on nociceptive withdrawal flexion reflexes. *Brain Res* 1999;846:72-86.
- Saade NE, Tabet MS, Banna NR, Atweh SF, Jabbur SJ. Inhibition of nociceptive evoked activity in spinal neurons through a dorsal column-brainstem-spinal loop. *Brain Res* 1985;339:115-118.
- Salter MW, Henry JL. Differential responses of nociceptive vs. non-nociceptive spinal dorsal horn neurones to cutaneously applied vibration in the cat. *Pain* 1990;40:311-322.
- Seitz RJ, Roland PE. Vibratory stimulation increases and decreases the regional cerebral blood flow and oxidative metabolism: a positron emission tomography (PET) study. *Acta Neurol Scand* 1992;86:60-67.
- Shealy CN, Mortimer JT, Reswick JB. Electrical inhibition of pain by stimulation of the dorsal columns: preliminary clinical report. *Anesth Analg* 1967;46:489-491.
- Sherrington C. The integrative action of the nervous system, ed. New York: Charles Scribner's Sons, 1906.
- Sheth SA, Nemoto M, Guiou MW, Walker MA, Toga AW. Spatiotemporal evolution of functional hemodynamic changes and their relationship to neuronal activity. *J Cereb Blood Flow Metab* 2005;25:830-841.
- Shimazu H, Kaji R, Murase N, Kohara N, Ikeda A, Shibasaki H, Kimura J, Rothwell JC. Pre-movement gating of short-latency somatosensory evoked potentials. *Neuroreport* 1999;10:2457-2460.
- Shimojo M, Kakigi R, Hoshiyama M, Koyama S, Watanabe S. Magnetoencephalographic study of intracerebral interactions caused by bilateral posterior tibial nerve stimulation in man. *Neurosci Res* 1997;28:41-47.
- Shinoura N, Suzuki Y, Yamada R, Kodama T, Takahashi M, Yagi K. Fibers connecting the primary motor and sensory areas play a role in grasp stability of the hand. *Neuroimage* 2005;25:936-941.
- Schaefer M, Muhlneckel W, Grusser SM, Flor H. Reproducibility and stability of neuroelectric source imaging in primary somatosensory cortex. *Brain Topogr* 2002;14:179-189.
- Scharein E, Bromm B. The intracutaneous pain model in the assessment of analgesic efficacy. *Pain Reviews* 1998;5:216-246.
- Scherg M. Functional imaging and localization of electromagnetic brain activity. *Brain Topogr* 1992;5:103-111.
- Scherg M, Buchner H. Somatosensory evoked potentials and magnetic fields: separation of multiple source activities. *Physiol Meas* 1993;14 Suppl 4A:A35-39.
- Scherg M, von Cramon D. A new interpretation of the generators of BAEP waves I-V: results of a spatio-temporal dipole model. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1985a;62:290-299.

- Scherg M, Von Cramon D. Two bilateral sources of the late AEP as identified by a spatio-temporal dipole model. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1985b;62:32-44.
- Scherg M, Von Cramon D. Evoked dipole source potentials of the human auditory cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1986;65:344-360.
- Schlereth T, Baumgartner U, Magerl W, Stoeter P, Treede RD. Left-hemisphere dominance in early nociceptive processing in the human parasyllian cortex. *Neuroimage* 2003;20:441-454.
- Schmahmann JD, Leifer D. Parietal pseudothalamic pain syndrome. Clinical features and anatomic correlates. *Arch Neurol* 1992;49:1032-1037.
- Schnitzler A, Ploner M. Neurophysiology and functional neuroanatomy of pain perception. *J Clin Neurophysiol* 2000;17:592-603.
- Schultz W. Getting formal with dopamine and reward. *Neuron* 2002;36:241-263.
- Schwenkreis P, Janssen F, Rommel O, Pleger B, Volker B, Hosbach I, Dertwinkel R, Maier C, Tegenthoff M. Bilateral motor cortex disinhibition in complex regional pain syndrome (CRPS) type I of the hand.[see comment]. *Neurology* 2003;61:515-519.
- Schwenkreis P, Maier C, Tegenthoff M. Motor cortex disinhibition in complex regional pain syndrome (CRPS)-a unilateral or bilateral phenomenon?[comment]. *Pain* 2005;115:219-220; author reply 220-211.
- Simpson BA. Spinal-cord stimulation for reflex sympathetic dystrophy. *Lancet Neurology* 2004;3:142.
- Simpson JR, Jr., Drevets WC, Snyder AZ, Gusnard DA, Raichle ME. Emotion-induced changes in human medial prefrontal cortex: II. During anticipatory anxiety. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001a;98:688-693.
- Simpson JR, Jr., Snyder AZ, Gusnard DA, Raichle ME. Emotion-induced changes in human medial prefrontal cortex: I. During cognitive task performance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001b;98:683-687.
- Singer T, Seymour B, O'Doherty J, Kaube H, Dolan RJ, Frith CD. Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain.[see comment]. *Science* 2004;303:1157-1162.
- Sluka KA, Walsh D. Transcutaneous electrical nerve stimulation: basic science mechanisms and clinical effectiveness. *J Pain* 2003;4:109-121.
- Sohn YH, Jung HY, Kaelin-Lang A, Hallett M. Excitability of the ipsilateral motor cortex during phasic voluntary hand movement. *Exp Brain Res* 2003;148:176-185.
- Stancak A, Hoehstetter K, Tintra J, Vrana J, Rachmanova R, Kralik J, Scherg M. Source activity in the human secondary somatosensory cortex depends on the size of corpus callosum. *Brain Res* 2002;936:47-57.
- Stancak A, Polacek H, Vrana J, Rachmanova R, Hoehstetter K, Tintra J, Scherg M. EEG source analysis and fMRI reveal two electrical sources in the fronto-parietal operculum during subepidermal finger stimulation. *Neuroimage* 2005a;25:8-20.
- Stancak A, Raij TT, Pohja M, Forss N, Hari R. Oscillatory motor cortex-muscle coupling during painful laser and nonpainful tactile stimulation. *Neuroimage* 2005b;26:793-800.
- Stefanovic B, Warnking JM, Pike GB. Hemodynamic and metabolic responses to neuronal inhibition. *Neuroimage* 2004;22:771-778.
- Steingrüber HJ, Lienert GA. Hand-Dominanztest, Göttingen: Hogrefe, 1976.
- Steinmetz H, Ebeling U, Huang YX, Kahn T. Sulcus topography of the parietal opercular region: an anatomic and MR study. *Brain Lang* 1990;38:515-533.
- Stephan KM, Fink GR, Passingham RE, Silbersweig D, Ceballos-Baumann AO, Frith CD, Frackowiak RS. Functional anatomy of the mental representation of upper extremity movements in healthy subjects. *J Neurophysiol* 1995;73:373-386.
- Stowell H. Event related brain potentials and human pain: a first objective overview. *Int J Psychophysiol* 1984;1:137-151.
- Svoboda J, Sovka P, Stancak A. Effects of muscle contraction on somatosensory event-related EEG power and coherence changes. *Neurophysiol Clin* 2004;34:245-256.
- Swerup C. Determination of conduction velocity in A-delta and C fibres in humans from thermal thresholds. *Acta Physiol Scand* 1995;153:81-82.
- Talairach J, Tournoux P. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain : 3-dimensional proportional system : an approach to cerebral imaging, ed. Stuttgart: Thieme, 1988.

- Talbot JD, Marrett S, Evans AC, Meyer E, Bushnell MC, Duncan GH. Multiple representations of pain in human cerebral cortex.[see comment]. *Science* 1991;251:1355-1358.
- Tapia MC, Cohen LG, Starr A. Attenuation of auditory-evoked potentials during voluntary movement in man. *Audiology* 1987a;26:369-373.
- Tapia MC, Cohen LG, Starr A. Selectivity of attenuation (i.e., gating) of somatosensory potentials during voluntary movement in humans. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1987b;68:226-230.
- Tarkka IM, Treede RD. Equivalent electrical source analysis of pain-related somatosensory evoked potentials elicited by a CO₂ laser. *J Clin Neurophysiol* 1993;10:513-519.
- Tecchio F, Zappasodi F, Melgari JM, Porcaro C, Cassetta E, Rossini PM. Sensory-motor interaction in primary hand cortical areas: A magnetoencephalography assessment. *Neuroscience* 2006;141:533-542.
- Thees S, Blankenburg F, Taskin B, Curio G, Villringer A. Dipole source localization and fMRI of simultaneously recorded data applied to somatosensory categorization. *Neuroimage* 2003;18:707-719.
- Thickbroom GW, Phillips BA, Morris I, Byrnes ML, Mastaglia FL. Isometric force-related activity in sensorimotor cortex measured with functional MRI. *Exp Brain Res* 1998;121:59-64.
- Thickbroom GW, Phillips BA, Morris I, Byrnes ML, Sacco P, Mastaglia FL. Differences in functional magnetic resonance imaging of sensorimotor cortex during static and dynamic finger flexion. *Exp Brain Res* 1999;126:431-438.
- Timmermann L, Ploner M, Haucke K, Schmitz F, Baltissen R, Schnitzler A. Differential coding of pain intensity in the human primary and secondary somatosensory cortex. *J Neurophysiol* 2001;86:1499-1503.
- Toma K, Honda M, Hanakawa T, Okada T, Fukuyama H, Ikeda A, Nishizawa S, Konishi J, Shibasaki H. Activities of the primary and supplementary motor areas increase in preparation and execution of voluntary muscle relaxation: an event-related fMRI study. *J Neurosci* 1999;19:3527-3534.
- Torquati K, Pizzella V, Babiloni C, Del Gratta C, Della Penna S, Ferretti A, Franciotti R, Rossini PM, Romani GL. Nociceptive and non-nociceptive sub-regions in the human secondary somatosensory cortex: an MEG study using fMRI constraints. *Neuroimage* 2005;26:48-56.
- Torquati K, Pizzella V, Della Penna S, Franciotti R, Babiloni C, Romani GL, Rossini PM. "Gating" effects of simultaneous peripheral electrical stimulations on human secondary somatosensory cortex: a whole-head MEG study. *Neuroimage* 2003;20:1704-1713.
- Torquati K, Pizzella V, Della Penna S, Franciotti R, Babiloni C, Rossini PM, Romani GL. Comparison between SI and SII responses as a function of stimulus intensity. *Neuroreport* 2002;13:813-819.
- Toyoshima K, Sakai H. Exact cortical extent of the origin of the corticospinal tract (CST) and the quantitative contribution to the CST in different cytoarchitectonic areas. A study with horseradish peroxidase in the monkey. *J Hirnforsch* 1982;23:257-269.
- Tracey I. Nociceptive processing in the human brain. *Curr Opin Neurobiol* 2005;15:478-487.
- Tracey I, Ploghaus A, Gati JS, Clare S, Smith S, Menon RS, Matthews PM. Imaging attentional modulation of pain in the periaqueductal gray in humans. *J Neurosci* 2002;22:2748-2752.
- Tran TD, Inui K, Hoshiyama M, Lam K, Qiu Y, Kakigi R. Cerebral activation by the signals ascending through unmyelinated C-fibers in humans: a magnetoencephalographic study. *Neuroscience* 2002;113:375-386.
- Treede RD, Apkarian AV, Bromm B, Greenspan JD, Lenz FA. Cortical representation of pain: functional characterization of nociceptive areas near the lateral sulcus. *Pain* 2000;87:113-119.
- Treede RD, Kenshalo DR, Gracely RH, Jones AK. The cortical representation of pain.[see comment]. *Pain* 1999;79:105-111.
- Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, Hirayama T, Koyama S. Chronic motor cortex stimulation for the treatment of central pain. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1991a;52:137-139.
- Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, Hirayama T, Koyama S. Treatment of thalamic pain by chronic motor cortex stimulation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1991b;14:131-134.
- Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, Hirayama T, Koyama S. Chronic motor cortex stimulation in patients with thalamic pain. *J Neurosurg* 1993;78:393-401.
- Tsuji T, Rothwell JC. Long lasting effects of rTMS and associated peripheral sensory input on MEPs, SEPs and transcortical reflex excitability in humans. *J Physiol* 2002;540:367-376.

- Ugurbil K, Hu X, Chen W, Zhu XH, Kim SG, Georgopoulos A. Functional mapping in the human brain using high magnetic fields. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1999;354:1195-1213.
- Urasaki E, Wada S, Yasukouchi H, Yokota A. Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on central nervous system amplification of somatosensory input. *J Neurol* 1998;245:143-148.
- Valeriani M, Le Pera D, Niddam D, Arendt-Nielsen L, Chen AC. Dipolar source modeling of somatosensory evoked potentials to painful and nonpainful median nerve stimulation. *Muscle Nerve* 2000a;23:1194-1203.
- Valeriani M, Le Pera D, Niddam D, Chen AC, Arendt-Nielsen L. Dipolar modelling of the scalp evoked potentials to painful contact heat stimulation of the human skin. *Neurosci Lett* 2002;318:44-48.
- Valeriani M, Rambaud L, Mauguiere F. Scalp topography and dipolar source modelling of potentials evoked by CO₂ laser stimulation of the hand. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Evoked Potentials* 1996;100:343-353.
- Valeriani M, Restuccia D, Barba C, Le Pera D, Tonali P, Mauguiere F. Sources of cortical responses to painful CO₂ laser skin stimulation of the hand and foot in the human brain. *Clin Neurophysiol* 2000b;111:1103-1112.
- Valeriani M, Restuccia D, Di Lazzaro V, Le Pera D, Tonali P. Effect of movement on dipolar source activities of somatosensory evoked potentials. *Muscle Nerve* 1999a;22:1510-1519.
- Valeriani M, Restuccia D, Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Le Pera D, Saturno E, Tonali P. Inhibition of the human primary motor area by painful heat stimulation of the skin. *Clin Neurophysiol* 1999b;110:1475-1480.
- Vallbo AB, Hagbarth KE, Torebjork HE, Wallin BG. Somatosensory, proprioceptive, and sympathetic activity in human peripheral nerves. *Physiol Rev* 1979;59:919-957.
- Vanrumste B, Van Hoey G, Van de Walle R, D'Have MR, Lemahieu IA, Boon PA. Comparison of performance of spherical and realistic head models in dipole localization from noisy EEG. *Med Eng Phys* 2002;24:403-418.
- Vogel H, Port JD, Lenz FA, Solaiyappan M, Krauss G, Treede RD. Dipole source analysis of laser-evoked subdural potentials recorded from parasyllvian cortex in humans. *J Neurophysiol* 2003;89:3051-3060.
- Vogt BA. Pain and emotion interactions in subregions of the cingulate gyrus. *Nat Rev Neurosci* 2005;6:533-544.
- Vogt BA, Berger GR, Derbyshire SW. Structural and functional dichotomy of human midcingulate cortex. *Eur J Neurosci* 2003;18:3134-3144.
- Vogt BA, Derbyshire S, Jones AK. Pain processing in four regions of human cingulate cortex localized with co-registered PET and MR imaging. *Eur J Neurosci* 1996;8:1461-1473.
- Vogt BA, Finch DM, Olson CR. Functional heterogeneity in cingulate cortex: the anterior executive and posterior evaluative regions. *Cereb Cortex* 1992;2:435-443.
- Vogt BA, Hof PR, Vogt LJ. Cingulate Gyrus. In: G Paxinos, JK Mai, editors. *The human nervous system*. Amsterdam; Boston: Elsevier Academic Press, 2004:915-949.
- Vogt BA, Pandya DN. Cingulate cortex of the rhesus monkey: II. Cortical afferents. *J Comp Neurol* 1987;262:271-289.
- Vorobiev V, Govoni P, Rizzolatti G, Matelli M, Luppino G. Parcellation of human mesial area 6: cytoarchitectonic evidence for three separate areas. *Eur J Neurosci* 1998;10:2199-2203.
- Vrana J, Polacek H, Stancak A. Somatosensory-evoked potentials are influenced differently by isometric muscle contraction of stimulated and non-stimulated hand in humans. *Neurosci Lett* 2005;386:170-175.
- Wager TD, Rilling JK, Smith EE, Sokolik A, Casey KL, Davidson RJ, Kosslyn SM, Rose RM, Cohen JD. Placebo-induced changes in FMRI in the anticipation and experience of pain.[see comment]. *Science* 2004;303:1162-1167.
- Wall PD. The gate control theory of pain mechanisms. A re-examination and re-statement. *Brain* 1978;101:1-18.
- Wall PD, Sweet WH. Temporary abolition of pain in man. *Science* 1967;155:108-109.

- Wang JY, Zhang HT, Han JS, Chang JY, Woodward DJ, Luo F. Differential modulation of nociceptive neural responses in medial and lateral pain pathways by peripheral electrical stimulation: a multichannel recording study. *Brain Research* 2004;1014:197-208.
- Ward L, Wright E, McMahon SB. A comparison of the effects of noxious and innocuous counterstimuli on experimentally induced itch and pain. *Pain* 1996;64:129-138.
- Wasaka T, Hoshiyama M, Nakata H, Nishihira Y, Kakigi R. Gating of somatosensory evoked magnetic fields during the preparatory period of self-initiated finger movement. *Neuroimage* 2003;20:1830-1838.
- Wasaka T, Nakata H, Kida T, Kakigi R. Gating of SEPs by contraction of the contralateral homologous muscle during the preparatory period of self-initiated plantar flexion. *Cogn Br Res* 2005a;23:354-360.
- Wasaka T, Nakata H, Kida T, Kakigi R. Changes in the centrifugal gating effect on somatosensory evoked potentials depending on the level of contractile force. *Exp Brain Res* 2005b;166:118-125.
- Watanabe I, Svensson P, Arendt-Nielsen L. Influence of segmental and extra-segmental conditioning, stimuli on cortical potentials evoked by painful electrical stimulation. *Somatosens Mot Res* 1999;16:243-250.
- Watanabe S, Kakigi R, Koyama S, Hoshiyama M, Kaneoke Y. Pain processing traced by magnetoencephalography in the human brain. *Brain Topogr* 1998;10:255-264.
- Weerasinghe V, Sedgwick M. Effect of manipulation and fractionated finger movements on subcortical sensory activity in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994;92:527-535.
- Whitsel BL, Petrucelli LM, Werner G. Symmetry and connectivity in the map of the body surface in somatosensory area II of primates. *J Neurophysiol* 1969;32:170-183.
- Wiener E, Schad LR, Baudendistel KT, Essig M, Muller E, Lorenz WJ. Functional MR imaging of visual and motor cortex stimulation at high temporal resolution using a FLASH technique on a standard 1.5 Tesla scanner. *Magn Reson Imaging* 1996;14:477-483.
- Willer JC. Comparative study of perceived pain and nociceptive flexion reflex in man. *Pain* 1977;3:69-80.
- Williamson SJ, Lu ZL, Karron D, Kaufman L. Advantages and limitations of magnetic source imaging. *Brain Topogr* 1991;4:169-180.
- Willis WD, Westlund KN. Neuroanatomy of the pain system and of the pathways that modulate pain. *J Clin Neurophysiol* 1997;14:2-31.
- Willoch F, Gamringer U, Medele R, Steude U, Tolle TR, study PETa. Analgesia by electrostimulation of the trigeminal ganglion in patients with trigeminopathic pain: a PET activation study. *Pain* 2003;103:119-130.
- Worsley KJ, Friston KJ. Analysis of fMRI time-series revisited--again.[comment]. *Neuroimage* 1995;2:173-181.
- Yacoub E, Le TH, Ugurbil K, Hu X. Further evaluation of the initial negative response in functional magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med* 1999;41:436-441.
- Yacoub E, Shmuel A, Pfeuffer J, Van De Moortele PF, Adriany G, Ugurbil K, Hu X. Investigation of the initial dip in fMRI at 7 Tesla. *NMR Biomed* 2001;14:408-412.
- Yamasaki H, Kakigi R, Watanabe S, Hoshiyama M. Effects of distraction on pain-related somatosensory evoked magnetic fields and potentials following painful electrical stimulation. *Cogn Br Res* 2000;9:165-175.
- Yao J, Dewald JPA. Evaluation of different cortical source localization methods using simulated and experimental EEG data. *Neuroimage* 2005;25:369-382.
- Zanow F, Peters MJ. Individually shaped volume conductor models of the head in EEG source localisation. *Med Biol Eng Comput* 1995;33:582-588.
- Zhang WT, Jin Z, Cui GH, Zhang KL, Zhang L, Zeng YW, Luo F, Chen AC, Han JS. Relations between brain network activation and analgesic effect induced by low vs. high frequency electrical acupoint stimulation in different subjects: a functional magnetic resonance imaging study. *Brain Res* 2003a;982:168-178.
- Zhang WT, Jin Z, Huang J, Zhang L, Zeng YW, Luo F, Chen AC, Han JS. Modulation of cold pain in human brain by electric acupoint stimulation: evidence from fMRI. *Neuroreport* 2003b;14:1591-1596.

- Zilles K. Architecture of the Human Cerebral Cortex. In: G Paxinos, JK Mai, editors. *The human nervous system*. Amsterdam; Boston: Elsevier Academic Press, 2004:915-949.
- Zoppi M, Francini F, Maresca M, Procacci P. Changes of cutaneous sensory thresholds induced by non-painful transcutaneous electrical nerve stimulation in normal subjects and in subjects with chronic pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1981;44:708-717.